

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

N° 6

FACULTÉ DE MÉDECINE

LES SYNDROMES

angio-neuro-endocriniens

THÈSE

présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 5^e Décembre 1936

PAR

Edouard FASSIO

Interne des Hôpitaux de Montpellier

Lauréat de la Faculté de Médecine

(Prix du XX^e Congrès de Médecine)

Né le 29 Janvier 1910, à Montpellier (Hérault)

Pour obtenir le Diplôme de Docteur en Médecine

Examineurs
de la Thèse

MM. EUZIERE, Professeur, président.
GIRAUD, Professeur.
JANBON, agrégé.
GUIBAL, agrégé.

assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, Rue de Sauvages

1936

LES SYNDROMES
ANGIO-NEURO-ENDOCRINIENS

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

N° 6

FACULTÉ DE MÉDECINE

LES SYNDROMES

angio-neuro-endocriniens

THÈSE

présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 5 Décembre 1936

PAR

Edouard FASSIO

Interne des Hôpitaux de Montpellier
Lauréat de la Faculté de Médecine
(Prix du XX^e Congrès de Médecine)

Né le 29 Janvier 1910, à Montpellier (Hérault)

Pour obtenir le Diplôme de Docteur en Médecine

Examineurs
de la Thèse

MM. EUZIÈRE, Professeur, président.
GIRAUD, Professeur.
JANBON, agrégé.
GUIBAL, agrégé.

assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, Rue de Sauvages

1936

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	L. HEDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique	GRYNFELT
Microbiologie	LISBONNE,
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	GIRAUD
Clinique médicale	VIRES, ass.
	RIMBAUD
	MASSABUAU
	RICHE
	P. DELMAS
	EUZIERE, doyen
	LEENHARDT
	MARGAROT
	ETIENNE
	JEANBRAU
	LAPEYRE
	VILLARD
	TERRACOL
	CABANNES
	LAMARQUE
	LAUX
	GRANEL
Clinique chirurgicale	
Clinique obstétricale	
Clinique des maladies mentales et nerveuses	
Clin. des mal. des enfants et hyg. du premier âge	
Clinique de dermatosyphiligraphie	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique des maladies des voies urinaires	
Clinique gynécologique	
Clinique ophtalmologique	
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	
Matière médicale. (Ch. de c.)	
Radiologie (Ch. de c.)	
Anatomie (Ch. de c.)	
Histologie (Ch. de c.)	

Honorariat

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TEDENAT, VALLOIS
FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS et GALAVIELLE

Chargés de Cours Complémentaires

Pathologie expérimentale	MM. PAGES
Pathologie externe	AIMES
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, ag. libre.
Accouchements	COLL DE CARRE
Clinique phthisiologique	GAUSSEL, prof.
Clinique propédeutique médicale	BOULET
Clinique des maladies contagieuses	JANBON
Stomatologie	D ^r WATON

Agrégés en exercice

Chirurgie	MM. AIMES
	MOURGUE-MOLINES
	GUIBAL
	ROUX
Médecine	MM. BOULET
	PAGES
	JANBON
	BAUMEL
	VIDAL
	RIMBAUD
Obstétrique	COLL DE CARRERA
Bactériologie	CARRERE
Ophtalmologie	DEJEAN

Examineurs de la Thèse

MM. EUZIERE, Prof. président.
GIRAUD, Professeur.

MM. JANBON Professeur.
GUIBAL, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MES PARENTS

*en témoignage de toute mon
affection.*

A MA FIANCEE

A MON FRERE

*en souvenir de nombreuses
heures de travail en commun.*

A MES AUTRES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES DE CONFERENCE D'INTERNAT

M. LE PROFESSEUR AGREGE GUIBAL

*dont je n'oublierai jamais la
bienveillante sollicitude.*

M. LE PROFESSEUR AGREGE PIERRE RIMBAUD

*en reconnaissance pour la clarté
de son enseignement.*

M. LE DOCTEUR CABANAC

avec toute ma gratitude.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

A MON JURY DE THESE

Introduction

Cette étude n'a pas été entreprise avec l'idée de rédiger une œuvre originale, mais seulement en vue de réunir dans un travail d'ensemble des notions éparses dans de nombreuses publications.

En effet, depuis que L. LÉVI a attiré l'attention sur les rapports des glandes endocrines et de certains troubles vaso-moteurs, on a vu se multiplier les cas où une étiologie endocrinienne peut être invoquée.

C'est en 1919 que Léopold LÉVI donnait le nom d'angio-crinien à « une catégorie de sujets qui présentent au cours de leur existence, d'une façon paroxystique et répétée, des troubles vaso-moteurs congestifs, des fluxions sanguines et sécrétoires d'origine endocrinienne ». Les observations rapportées par cet auteur sont multiples où l'on voit des troubles vasculaires tels que : œdèmes, bouffées de chaleur, poussées de rhumatisme, etc..., mis sur le compte d'une instabilité thyroïdienne ou de troubles ovariens.

« Si l'on envisage d'ensemble l'histoire des angio-crinoses (troubles et syndrômes angiocriniens) on peut poser en principe qu'il n'est pas un tissu de l'organisme qui ne soit atteint ou ne puisse être soupçonné de troubles vasculaires

paroxystiques. La peau, et ses annexes, les muqueuses, les séreuses, les muscles, les os, les articulations, les cavités, les viscères, le système nerveux, sont susceptibles de présenter des localisations angiocriniennes ».

Cette importance des glandes endocrines que L. LÉVI signalait déjà, ne s'est pas, par la suite trouvée en défaut. La clinique, l'expérimentation, les résultats thérapeutiques l'ont, au contraire, raffermie. Mais en même temps, des notions nouvelles apparaissaient. Les glandes endocrines ne sont pas isolées, elles ont des relations intimes avec le système nerveux végétatif ; elles forment avec lui un complexe qui ne peut être dissocié d'une façon absolue, « tantôt le sympathique agit sur les sécrétions internes, tantôt les sécrétions internes agissent sur le sympathique, tantôt sympathique et sécrétions internes se remplacent comme facteurs de coordination » LAIGNEL LAVASTINE.

C'est pourquoi nous avons désigné le sujet de ce travail sous la dénomination de syndrômes angio neuro endocriniens. Ce titre ayant l'avantage non seulement d'indiquer la localisation vasculaire des troubles et leur mécanisme endocrinien, mais encore de rappeler, cette importance capitale du système neuro-végétatif.

L'étude des notions élémentaires d'anatomie et de physiologie du système vasculaire périphérique fera l'objet de la première partie de ce travail. Nous étudierons ensuite les troubles vaso-moteurs que l'on peut observer au cours des différents syndrômes endocriniens : syndrômes thyroïdiens, ovariens. La troisième partie sera consacrée à la recherche d'une étiologie endocrinienne possible de certains troubles vaso-moteurs en apparence idiopathiques.

Enfin dans les deux dernières parties nous envisagerons successivement, d'abord la pathogénie de ces troubles, ensuite les résultats obtenus par l'opothérapie.

PREMIERE PARTIE

Notions élémentaires d'anatomie et de physiologie du système vasculaire périphérique

Nous voulons, tout d'abord, rappeler les notions essentielles d'anatomie et de physiologie des vaisseaux périphériques. La circulation des extrémités est riche. Les artérioles extrêmement musclées peuvent modifier très facilement le débit circulatoire sanguin ; le réseau capillaire, très développé, joue, lui aussi un rôle essentiel dans la circulation locale des extrémités.

Le fonctionnement de ce vaste système artério-veineux et capillaire est essentiellement lié au système vaso moteur. Sa mise en jeu est sous la dépendance de facteurs multiples, assez bien connus de nos jours, aussi nous attacherons-nous avant tout dans le chapitre de physiologie à étudier l'influence régulatrice des hormones endocriniennes sur les vaisseaux périphériques. De nombreux auteurs ont consacré à cette étude une grande partie de leurs travaux : KROGH, REHLBERG, POHLE, VERNEY, FALTA et IVCOVIC, CHAM-

PLEY GLEY, CLAUDE PORAK et ROUTIER, GLEY et KISTHINIOS, SANTENOISE, OLIVER et SCHAFER, HOSKINS.

Ces notions, une fois mises en évidence, nous permettront de mieux comprendre le rôle joué par les glandes à sécrétion interne dans certains troubles vaso-moteurs.

CHAPITRE PREMIER

Anatomie

Le sang sortant des grosses artères de type élastique passe dans les artères principales des membres qui le distribuent aux branches secondaires, lesquelles se résolvent en artérioles ; ces artérioles deviennent de plus en plus fines en allant vers l'extrémité du membre où elles se terminent au niveau de la peau dans les capillaires. Ceux-ci se jettent dans les veinules qui confluent vers les veines collectrices des membres.

Nous allons étudier les dispositions anatomiques et la structure histologique de ces différents vaisseaux.

1°) *Les Artères — Leur Rôle :*

Les artères des membres de type musculaire ont une paroi constituée de trois couches. La tunique interne est formée de cellules plates et allongées qui caractérisent l'endothélium circulatoire, et d'une couche sous-endothéliale. La tunique moyenne est formée de fibres musculaires lisses en couches circulaires et de quelques fibres élastiques.

La tunique interne ou adventice est constituée par du tissu conjonctif lâche contenant quelque peu de tissu élastique. Cette couche adventice est parcourue par des artérioles, des veinules, des lymphatiques et des filets nerveux en réseaux serrés. La nutrition des parois est bi polaire ; elle se fait à partir du sang circulant dans la lumière de l'artère et à partir des vasa vasorum de l'adventice.

La constitution de la couche moyenne explique les deux grandes propriétés des artères, leur élasticité et leur contractilité ; les artères sont en effet des conduits élastiques qui régularisent l'ondée sanguine, mais ce vaisseau élastique est aussi contractile ; cette contractilité, d'une part, prolonge l'effet de la systole cardiaque, régularise la tension sanguine ; d'autre part elle règle la distribution fonctionnelle du sang. En effet, grâce à des alternatives de vaso constriction et de vaso dilatation des artères, le sang est distribué en plus ou moins grande quantité suivant les besoins des tissus.

2°) *Les Artérioles :*

Elles ont schématiquement les mêmes caractéristiques que les artères, mais il existe quelques particularités qui expliquent leurs propriétés physiologiques. L'adventice n'existe plus à ce niveau, et l'on peut voir seulement de fins filets nerveux parcourir la surface des artérioles. Mais surtout la couche musculaire est en proportion très importante. Aussi la propriété contractile est-elle encore plus marquée que pour les artères, et elle est d'autant plus développée que le vaisseau est plus petit.

3°) *Le Réseau Capillaire Artériel :*

Les artérioles diminuant petit à petit de calibre donnent naissance aux capillaires artériels. Pour les classiques les capillaires sont des vaisseaux dont la paroi très mince,

entièrement dépourvue d'éléments contractiles est réduite ou presque à une mince lame endothéliale. Ils se divisent et s'arborisent à maintes reprises sans voir leur calibre subir un amoindrissement proportionnel. Ils forment dans la peau des anses papillaires de calibre constant et anastomosées en réseaux. Les travaux modernes ont montré que la disposition de ces capillaires était en réalité tout autre.

Les vaisseaux assurant l'irrigation de la peau forment plusieurs réseaux étagés, plus riches et plus denses dans les régions exposées au contact : face palmaire des mains, talons...

De la profondeur vers la superficie, les artérioles terminales donnent un *plexus hypodermique* réuni à un deuxième plexus dit *sous-papillaire* par des artères arquées. La gaine musculaire des artérioles disparaît au niveau des branches artérielles des capillaires ; il existe donc à la naissance de ces branches un véritable sphincter contractile. Le vaisseau capillaire n'est donc plus constitué que par un endothélium et un périthélium. L'endothélium est formé en général par des cellules jeunes séparées par des stomates ; elles reposent sur une membrane basale anhiste. Tout autour le tissu conjonctif forme un périthélium comprenant des cellules contractiles de Rouget.

Le plexus sous-papillaire, réuni au plexus hypodermique par les artères arquées, est situé à l'union du tiers moyen et du tiers superficiel de la peau. C'est un plexus à mailles très étroites (0,003 mm. 2 à 1 mm. 5) qui émet des artérioles terminales destinées aux couches superficielles des téguments. Celles-ci, très nombreuses restent pour un temps parallèles à la surface cutanée, sous jacentes aux crêtes papillaires. Puis elles se divisent en ramuscules (2, 3 ou même 4) qui, prenant une direction verticale, constituent bientôt dans l'épaisseur des papilles les segments artériels des anses capillaires. Ces 4 à 5 anses capillaires vont déverser leur contenu dans une seule veine collectrice.

4°) *Le réseau Capillaire Veineux :*

Le sang veineux venant de papilles traverse plusieurs réseaux :

a) *Le premier plexus* situé à la base des papilles reçoit le sang des segments veinulaires, des anses capillaires et aussi des veines collectrices formées par l'union de plusieurs segments veinulaires d'origine capillaire. A la plante du pied les arcades de ce plexus sont droites et correspondent aux crêtes de la peau, mais à la différence des artérielles terminales avec qui elles voisinent, elles s'anastomosent entre elles par des veinules courtes, courant à angle droit.

b) *Le deuxième réseau* est immédiatement au-dessous du précédent et communique largement avec le premier par de courtes veinules. L'ensemble constitue le plexus sous-papillaire un peu plus superficiel que le réseau artériel ; le sang est finalement drainé vers les plans profonds par de nombreuses veines tributaires des troisième et quatrième plexus. Le troisième est situé immédiatement au-dessous du plexus artériel sous-papillaire. Le quatrième avoisine le plexus artériel cutané, à l'union de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané.

Ainsi : Alors que le réseau artériel n'est représenté que par deux plexus réunis par des branches arquées, le réseau veineux est au contraire extrêmement riche, très ramifié. Il forme avec les plexus veineux avoisinants un véritable lacis.

Histologie des Veinules :

Les plexus veineux superficiels sont simplement et seulement endothéliaux pour SPALTEHOZ.

A mesure que les veinules s'enfoncent vers la profondeur, leurs parois s'étoffent de cellules musculaires qui se multiplient sur les derniers plexus formant en ce point une

sorte de tunique complète. Les valvules et la gaine musculaire réelle n'apparaissent que sur les premières veines sous-cutanées.

5°) *Les Veines :*

Les veines ont une paroi constituée par trois couches. La couche interne rappelle l'endartère. La couche moyenne musculo élastique est moins riche que la média en fibres musculaires. L'adventice est très développée et contient des fibres musculaires longitudinales.

EN CONCLUSION :

Le système périphérique comprend :

- a) Le système artério veineux ;
- b) Le système vasculaire cutané qui constitue un large appareil capillaire.

Du point de vue anatomique les artérioles, y compris les artères arquées, sont entourées d'une gaine musculaire complète. Des artérioles arquées aux artères terminales, la tunique musculaire s'affaiblit.

Les capillaires et les veines collectrices, les veines des plexus sous-papillaires, ne sont que de simples tubes endothéliaux.

CHAPITRE II

Physiologie

Les vaisseaux des extrémités sont soumis à des actions vaso-motrices variées. Il existe :

- 1°) une régulation d'origine nerveuse ;
- 2°) » » » tissulaire ;
- 3°) » » » endocrinienne.

1°) *Les artères et les artérioles* sont soumis à des actions vaso-constrictives et vaso-dilatatrices réglées par des nerfs vaso-moteurs à action centripète ou centrifuge ;

a) *Les nerfs centrifuges* sont de deux types : vaso-constricteurs agissant comme des éléments du groupe orthosympathique, vaso-dilatateurs se comportant comme des éléments du groupe para-sympathique ;

b) *Les nerfs centripètes* partent des différents points périphériques de l'arbre circulatoire (les artérioles précapillaires présentent anatomiquement des terminaisons sensibles et certaines artères des corpuscules de PACCINI). Ils

aboutissent aux centres vaso-moteurs intra axiaux et périphériques ;

II°) *Il existe d'autre part* dans les processus tissulaires locaux eux-mêmes des substances susceptibles de retentir sur cet équilibre vaso-moteur local.

Pour LÉWIS l'activité des tissus donnerait naissance à une substance H douée de propriétés vaso-dilatatrices.

Pour VOLTERA les ions C A seraient vaso-constrictifs, les ions K vaso-dilatateurs.

III°) En plus de cette régulation vaso-motrice d'origine nerveuse et tissulaire les vaisseaux des extrémités sont soumis à des influences de nature endocrinienne. Nous allons entreprendre l'étude détaillée de l'action vasculaire des différentes hormones des glandes à sécrétion interne.

ACTION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

Déjà HOBGEN et WINTON avaient montré que la sécrétion hypophysaire contrôlait les mélanophores des fragments de la peau de grenouille. Ils en concluaient que l'hormone hypophysaire circulait.

Expérience de KROGH : KROGH étudiant l'action du blocage artériel constata que lorsque le sang ne circulait plus dans les vaisseaux, les capillaires se dilataient ; ceux-ci se contractaient, et ne reprenaient leur tonus normal que lorsque l'apport de sang frais se produisait à nouveau. Au cours d'expériences de blocage qui pouvaient durer jusqu'à deux heures, l'auteur voyait les capillaires se dilater à l'extrême, la stase persistant même quand le courant sanguin était à nouveau rétabli. Il fut ainsi amené à penser qu'il existait dans le sang une substance régulatrice du

tonus des capillaires. Cette substance était certainement diffusible puisque le sang stagnant dans les capillaires y perdait rapidement ses propriétés toniques. Elle était facilement détruite ; enfin ce devrait être une substance simple puisque l'addition du sang du vertébré suffisait à ramener le tonus du capillaire.

KROGH essaya d'isoler directement du sang cette substance ; il put la conserver dans la glace pendant plusieurs jours, l'évaporer jusqu'à moitié de son volume original, mais ces recherches ne purent être menées plus loin.

ABLATION DE L'HYPOPHYSE

A cette époque KROGH et REHBERG apprirent que POHLE obtenait un œdème et une dilatation considérable de capillaires après ablation de l'hypophyse. Ils recommencèrent l'expérience et leur attention se bornant aux capillaires, ils observèrent qu'au bout de quelques heures les capillaires se dilataient, quelquefois même pendant 24 heures. En même temps survenait de la pâleur par rétraction des cellules pigmentaires. Le tonus des capillaires demandait plusieurs mois pour se rétablir, pendant longtemps la circulation cutanée restait instable. L'ablation de la partie glandulaire de la glande produisait les mêmes effets, mais moins prolongés. L'injection des extraits hypophysaires était suivie d'effets inverses : les capillaires se rétractaient, leur tonus s'en trouvait renforcé d'une façon notable. Les essais de perfusion avec des extraits hypophysaires aboutirent aux mêmes résultats.

En résumé il semble bien exister une hormone circulatoire ; celle-ci présente certains caractères qui la rapprochent de l'extrait hypophysaire. De l'extrait hypophysaire elle a les caractères chimiques ; elle est dialysable, elle résiste à l'ébullition, elle est soluble dans l'alcool et dans

l'éther, comme lui elle précipite par l'acide phosphotungstique. Elle a également les mêmes caractères biologiques, puisque, comme l'extrait hypophysaire elle provoque la contraction des mélanophores cutanés ; KROGH a pu de même fixer d'une façon approximative le taux de concentration de cette hormone ; dans l'hypophyse il serait approximativement de 1/1000 et même plus, dans le sang de 1 pour 100 millions, et peut être la dilution est-elle plus grande encore.

VERNEY étudiant le taux du débit urinaire de l'hypophyse a apporté un argument séduisant en faveur de la présence dans le sang circulant du mammifère de l'hormone hypophysaire. SACHS montre d'autre part que l'extrait pituitaire exerce une influence remarquable sur les vaisseaux.

La vaso-constriction consécutive cause une pâleur considérable de la peau. L'action de l'hypophyse sur les vaisseaux paraît donc indiscutable, mais deux questions se posent encore :

1° A quelle partie de la glande hypophyse appartient ce pouvoir ;

2° Quel est le mode d'action de cette hormone.

1° Les lobes postérieur et antérieur de l'hypophyse ont sur la pression sanguine une action antagoniste.

a) Le lobe antérieur renfermerait une substance à action dépressive. Les grandes baisses de pression observées par FALTA et IVCOVIC semblent dues au phénomène général de toxicité organique produisant le phénomène de tachyphylaxie, d'après CHAMPY et GLEY ; cependant HOUSSAY, CLAUDE et BEAUDOUIN sont arrivés à isoler une substance dépressive. Les essais d'injection d'extrait de lobe antérieur n'ont pas donné à Mlle AYZENSTEIN de résultats bien probants sur leur action vaso-dilatatrice. La dilatation qu'on

observe est si faible qu'elle peut être discutée. La baisse de pression enregistrée sur les graphiques n'est donc pas due à un phénomène local que l'on puisse saisir.

b) Le lobe postérieur de l'hypophyse a, par contre, une action plus nette sur le comportement vasculaire ; cette action, de nature hormonale, serait due à la vaso pressine qui se traduit par l'apparition de l'hypertension. L'extrait de lobe postérieur a été étudié pour la première fois par OLIVER et SCHAFER, en 1894. Ces auteurs découvrent la fonction hypertensive du lobe postérieur en étudiant les extraits surrénaux et thyroïdiens.

HOWELL, en 1898, reconnut que l'extrait glyceriné détermine, chez le chien, l'élévation de la pression artérielle et le ralentissement du cœur. Il constate, de plus, que le seul extrait de la partie postérieure de l'hypophyse donne lieu à cette élévation de la pression. Plus tard, KAMM et ALDRECH isolent la pitressine et la pitocine du lobe postérieur.

Etudions cette action hypertensive : Dans l'expérience de BLANCHARD et SIMONNET, on prend un chat, on lui injecte de l'extrait de lobe postérieur et on provoque, après un abaissement fugace de la tension artérielle, une élévation marquée et, en même temps, un ralentissement de la respiration et de la bradycardie. Dans cette réaction hypertensive s'intègrent un effet cardiaque (bradycardie avec augmentation du débit circulatoire), un effet vasculaire artériel (hypertension carotidienne précédée d'hypertension), un effet vasculaire veineux (hypertension périphérique avec hypertension porte), enfin la constriction des capillaires, qui se traduit par la pâleur de la peau et des muqueuses externes, comme le montrent les expériences sur la membrane interdigitée de la grenouille ; ces expériences montrent aussi le mode d'action des extraits post hypophysaires sur les vaisseaux. Mlle AYZENSTEIN a vu se produire des strictions annulaires sur les artères et sur les veines. Elles

se déplacent le long du vaisseau, qui prend parfois un aspect moniliforme. Il semble y avoir, en somme, une augmentation notable du péristaltisme vasculaire, et ces contractions se traduisant dans l'ensemble par une diminution de la capacité du réservoir sanguin, entraînent de l'hypertension.

ACTION DES EXTRAITS PANCREATIQUES

Depuis 1898, avec LIVON, on sait que les extraits pancréatiques ont une action hypotensive et cette action fut confirmée par les travaux de VINCENT et SCHEEN (1903), de David CHAUSSÉ (1914). On constate ensuite que les préparations contenant de l'insuline produisaient le même effet. Citons les travaux de KLEMPERER et STRIVOSER (1923), de WEINBERGER et HOLZMAN (1924), de WEILLER (1925), de KRISTHINIOS (1925). Ces recherches multiples ont permis d'isoler plusieurs produits hypotenseurs.

1° *Les extraits pancréatiques désinsulinés.* — Ce sont Pierre GLEY et KRISTINIOS qui, dans une lecture à l'Académie de Médecine, en 1928 (17 novembre) ont montré que les extraits pancréatiques privés d'insuline renfermaient encore une substance hypotensive. Cette substance produirait d'abord une vaso constriction périphérique assez accentuée, de courte durée, suivie d'une vaso dilatation modérée mais persistante. En somme, les préparations d'insuline renferment, à titre d'impureté, une substance hypotensive qui n'est pas l'insuline. Quelle est la nature de cette substance ? GLEY et KRISTINIOS ont éliminé la choline parce que l'action hypotensive de cette dernière est empêchée par l'atropine, qui ne gêne pas l'action des extraits pancréatiques (PACHON et BUSQUET). De même, ils éliminent l'histamine. L'antagonisme de l'extrait pancréatique et de l'adrénaline

s'étend jusque dans le détail de leurs actions sur les diverses parties du système vasculaire ; la vaso constriction superficielle produite par l'extrait pancréatique au début de son injection est la contre-partie précise de la vaso dilatation superficielle produite par l'adrénaline.

D'autre part, GLEY et KRISTHINIOS ont montré que les injections d'extraits pancréatiques répétées fréquemment ont une action tonique sur les vaisseaux ; cette action est soulignée par les résultats obtenus par VAQUEZ dans le traitement des artérites.

En somme, cette substance devrait son pouvoir hypotenseur à la neutralisation de l'adrénaline ; elle aurait encore une action tonique sur la paroi des vaisseaux.

2° *Kallikreine (Padutine)*. — ABELOUS et BARDIER avaient décrit dans les urines la présence de deux substances, l'une provoquant l'hypertension en injection intra-veineuse, l'autre l'hypotension.

En Allemagne, FREY et KRANT isolent, dans l'urine, une substance, l'urohypotensine, qui s'est montrée très active sur la pression artérielle et le cœur. Ils arrivent à isoler dans le sang une substance ayant les mêmes propriétés chimiques et pharmacodynamiques.

L'origine de cette « hormone circulatoire », comme l'avaient appelée au début de leurs recherches FREY et KRANT, a été attribuée plus récemment, par les mêmes auteurs, à une fonction endocrine du pancréas ; ceci est basé sur leurs expériences.

L'urohypotensine serait, d'après FREY, d'origine pancréatique ; l'ablation totale du pancréas supprime totalement cette urohypotensine ; l'ablation partielle la diminue. D'où le nom de Kallikreine, que l'on trouve dans Hippocrate, et qui signifierait Pancréas.

Mais il faut bien dire que la preuve n'est pas faite de la nature hormonale de cette substance, ni de son identité avec

l'extrait de GLEY et KRISTHINIOS. Peut-être s'agit-il d'un produit de désintégration de l'insuline ou de la vagotonine, ou d'un déchet de combustion des hydrates de carbone.

En tout cas, le rôle physiologique de cette substance, s'il existe, reste tout à fait hypothétique.

Après injection de cette substance, il se produit une chute assez brutale, puis la pression revient lentement à la normale. Quant à son mode d'action, il serait le suivant : cette substance agirait sur la paroi du capillaire même.

L'atropine n'empêche nullement l'action de la Kallicreine.

3° *La vagotonine*. — En 1924, GARRELON et SANTENOISE avaient noté que l'injection intraveineuse de certains extraits pancréatiques était suivie de deux sortes de chutes : l'une brusque, obtenue avec des extraits mal purifiés ; l'autre progressive et tardive, attribuée à l'excitation du système parasympathique. Ces auteurs écrivaient : « La pression artérielle baisse généralement, elle diminue progressivement, en même temps que le cœur se ralentit et que l'excitabilité du vague augmente. Nous avons noté des chutes de pression supérieures à trois centimètres de mercure, même sans qu'il y ait eu de choc ».

Depuis, JOUNG et AUGER constatèrent des effets analogues.

La sécrétion interne du pancréas possède donc une action vagotonisante. Les expériences faites par les auteurs poussent à penser que l'action hypotensive de la vagotonine se fait en augmentant les actions toniques et dépressives tirant leur origine des zones reflexogènes et empruntant des voies afférentes parasympathiques. Mais la vagotonine s'est montrée encore hypotensive, administrée à des animaux dont on avait sectionné les vagues, les nerfs de Cyon et de Hering.

Quoi qu'il en soit, la vagotonine possède un pouvoir hypotenseur bien spécial. Elle se différencie nettement par

ses effets des différentes substances hypotensives connues. La diminution porte à la fois sur la maxima et la minima ; elle s'installe lentement et progressivement et ne s'accompagne jamais d'hypertension réactionnelle.

Son action hypotensive est empêchée par l'injection préalable d'atropine, ce qui démontre que l'hypotension consécutive à l'injection de vagotonine se fait par l'intermédiaire du parasymphathique.

En résumé, les extraits pancréatiques ont une action hypotensive certaine, mais leur mode d'action permet de les diviser en deux groupes :

Premier groupe, qui ne comprend que la vagotonine. Elle agit par l'intermédiaire des mécanismes nerveux régulateurs normaux de la pression artérielle, en respectant la parfaite synergie des divers éléments mis en jeu dans cette régulation. Ceci montre bien la nature essentiellement physiologique et hormonale de son action.

Deuxième groupe, comprend toutes les autres substances hypotensives qui agissent sur les facteurs périphériques du tonus vasculaire, mais diminuent ou même paralysent l'efficacité des facteurs nerveux centraux de la régulation de ce tonus. Ceci conduit à considérer leur action hypotensive bien plus comme un effet pharmacodynamique perturbateur que comme un effet physiologique régulateur.

ACTION DES EXTRAITS SURRENAUX

L'adrénaline est très connue quant à ses effets vasoconstricteurs et hypertenseurs. Cette action fut découverte, en 1895, par deux auteurs anglais, OLIVER et SCHAFER. Ces savants, qui faisaient des extractions de surrénale, injectèrent ces extraits à l'animal et remarquèrent qu'il se pro-

duisait, après l'injection, une élévation de la tension artérielle, en même temps qu'un ralentissement des battements cardiaques. Plus tard, TAKAMINE et ALDRICH découvraient et isolaient l'adrénaline.

L'adrénaline agit localement sur les vaisseaux en provoquant leur contraction, comme le montre l'ischémie locale, par injection d'adrénaline (OLIVER), la contraction de segments vasculaires artériels ou veineux isolés (CONNETT) traités par l'adrénaline, et de nombreuses autres expériences.

Toutefois, des faits en apparence disparates ont été observés par de nombreux auteurs. L'effet vaso constricteur manque dans certains réseaux capillaires après injection intraveineuse d'adrénaline. HOSTINS constate que les artères des membres se dilatent par injection adrénalinique intraveineuse, tandis que celles des téguments se contractent. En réalité, ces effets s'expliquent très bien si on précise la notion des doses. Dans l'ensemble, l'adrénaline produit une contraction des vaisseaux ; mais, lorsque l'on emploie des doses assez faibles, on observe seulement la contraction des vaisseaux les plus puissamment musclés ; l'augmentation de pression sanguine qui en résulte force, pour ainsi dire, les vaisseaux les moins musclés. Ces vaisseaux se laissent ainsi distendre malgré l'action constrictive que l'adrénaline exerce cependant sur eux, cette action ne pouvant contrebalancer l'effort de la surpression.

L'observation confirme cette hypothèse, on constate, en effet, que les réseaux vasculaires qui régissent toujours par une contraction sont dotés d'une musculature puissante : par exemple le rein, les vaisseaux superficiels (les artères superficielles sont terminales et plus musclées que les artères profondes), tandis que les vaisseaux qui réagissent par dilatation sont ceux des réseaux à musculature faible : cerveau, thyroïde.

On peut donc admettre l'action vasoconstrictive et hypertensive de l'adrénaline. Cette action se fait sentir non seulement sur les artères, mais encore sur les capillaires ; ces phénomènes peuvent être observés par capillaroscopie. Si on dépose une goutte d'une solution d'adrénaline faible sur le mésentère de la grenouille, on voit les artères se contracter violemment, jusqu'à oblitération complète pouvant durer une ou deux minutes ; on comprend bien que cette contracture artérielle entraîne de l'hypertension.

Les capillaires se contractent également, et leur contraction se traduit par un effacement ; ils se vident à peu près de sang et deviennent ainsi peu apparents. Cette contraction capillaire s'ajoute évidemment à celle des artères pour produire l'élévation de la pression artérielle.

Quant aux veines, leur calibre diminue également sous l'influence de l'injection adrénalinique ; mais il faut, pour cela, qu'il n'y ait pas d'obstacle à la circulation de retour et, d'autre part, il faut noter que ce retrécissement de la lumière est bien inférieur à celui que l'on observe pour les artères.

Enfin, l'action hypertensive de l'adrénaline est encore démontrée par les expériences de surrénalectomie et de circulation croisée. Nous ne ferons que rappeler la remarquable expérience de *TOURNADE* de l'anastomose surréna-lo-jugulaire. Après la surrénalectomie double, la tension artérielle du receveur baisse ; au moment où on l'anastomose avec la veine surrénale du donneur, cette tension artérielle s'élève. La veine surrénale secrète donc une substance qui a la propriété d'augmenter et de régulariser la tension artérielle.

DEUXIEME PARTIE

Manifestations vaso-motrices périphériques observées au cours des différents syndrômes endocriniens

CHAPITRE PREMIER

Etude analytique de ces manifestations vaso-motrices

Avant de rechercher l'existence de troubles vaso moteurs dans les différents syndrômes endocriniens, il nous paraît indispensable de décrire rapidement les manifestations pathologiques relevant d'un trouble circulatoire, que nous pourrions rencontrer. Ces manifestations sont extrêmement variables et polymorphes ; dans certains cas, elles tombent sous les sens et l'examen clinique seul suffirait à porter un diagnostic ; dans d'autres cas, au contraire, le trouble est moins apparent ; ce sont alors les méthodes de laboratoire qui permettront de déceler ces variations circulatoires. Nous nous permettrons d'insister sur l'importance de ces recherches, car ce sont elles qui décèleront les trou-

bles vaso moteurs minimes de certains syndrômes endocri-
niens.

1° EXAMEN CLINIQUE

A) *Les troubles vasomoteurs* se traduisent le plus souvent par des modifications dans la coloration des téguments. Les types principaux observés sont au nombre de trois ; ce sont :

La syncope. — Sous l'influence du froid ou d'une émotion, ou même sans cause apparente, les extrémités d'un ou plusieurs doigts deviennent exsangues et prennent une teinte « vieil ivoire » ; la peau est mate, comme transparente. En général, les doigts seuls sont atteints, mais, quelquefois, la syncope déborde sur la moitié distale de la main ou du pied, rarement elle atteint la jambe ou l'avant-bras. Ce phénomène syncopal a été remarquablement décrit par M. RAYNAUD dans sa thèse.

La cyanose. — La cyanose consiste dans une coloration violacée des téguments. La teinte, d'ailleurs, est variable suivant les cas ; il en existe des degrés divers : bleu violacé, bleu noir, noirâtre, violet ardoisé. Elle existe soit en permanence soit à l'état épisodique et, dans les formes chroniques, elle arrive à entraîner des déformations des doigts.

L'erythrose ou rougeur peut aller, par des transitions insensibles, de la coloration rose, au rouge vif, au rouge violacé, se reliant ainsi à la cyanose que nous avons décrite plus haut.

Ces teintes anormales peuvent se présenter isolément, successivement ou en association. C'est ainsi que, dans la maladie de RAYNAUD, nous assisterons à une première phase de syncope locale suivie d'une période d'asphyxie

avec teinte cyanique des téguments ; c'est ainsi encore que chez certaines jeunes filles nous trouverons une alternance de plaques d'érythrose et de zones de cyanose dans la région sus malléolaire. De nombreuses combinaisons peuvent donc s'observer.

B) *Les troubles de la température locale* objectivent souvent l'existence de troubles vasomoteurs :

L'abaissement de la température se traduira subjectivement par une sensation de froid. Ce refroidissement des extrémités peut être permanent ou paroxystique, exister seul ou apparaître au milieu d'un cortège d'autres symptômes de signification similaire, tels que la syncope ou la cyanose.

L'augmentation de la température peut être une réaction secondaire aux crises de vaso-constriction ; les téguments reprennent, dans ces cas, leur coloration normale sans que le sujet éprouve de douleurs. Mais il peut s'agir aussi de crises de rougeur qui constituent un phénomène pathologique vraiment pénible.

C) *Les infiltrations tégumentaires.* -- Il faut comprendre dans ce groupe de signes morbides : la cellulite, l'œdème vrai.

La cellulite peut être indolore. Dans ce cas, elle est dure, ferme, ne garde pas le godet, elle accompagne, en général, la teinte cyanique des jambes et se localise dans ce territoire sans atteindre le pied. Sa consistance peut être homogène ou irrégulière, avec des noyaux d'induration localisés.

La cellulite douloureuse accompagne généralement les paroxysmes de rougeur.

L'œdème vrai est une infiltration du tissu cellulaire sous cutané par la sérosité d'œdème ; ces œdèmes sont en géné-

ral fugaces, variables, ils gardent le godet. Il est impossible de signaler leurs associations possibles, car elles sont trop nombreuses. Leurs aspects cliniques seront donc très variés.

D) *Les troubles sécrétoires* consistent en sueurs froides marchant souvent de pair avec la teinte cyanotique des mains. A l'opposé, il faut décrire les mains absolument sèches des périodes syncopales des extrémités.

E) *Les troubles trophiques.* — Ce sont, le plus souvent, des manifestations tardives, secondaires aux troubles déjà étudiés.

La peau peut être le siège d'ulcérations, d'escarres vivants ou cicatrisés. Elle peut être simplement amincie, tendue, luisante, atrophiée dans son ensemble.

Les ongles deviennent secs et cassants ; les poils peuvent être très développés, c'est l'hyperkératose pilaire qui accompagne les cyanoses chroniques étendues.

2° LES PROCÉDÉS D'EXPLORATION

La constatation de symptômes de l'ordre de ceux que nous avons vus dans le chapitre précédent attire immédiatement l'attention du côté d'un trouble vaso-moteur des extrémités ; mais il est des cas où ces signes n'existent pas et où le déficit circulatoire ne peut être décélé que par les méthodes d'exploration suivantes :

L'oscillométrie renseigne sur la situation globale artérielle.

Les épreuves des bains chauds et froids jugées par les modifications oscillométriques observées, renseignent sur les aptitudes locales à faire de la constriction ou de la dilatation. Normalement, le chaud détermine de la dila-

tation, le froid de la constriction ; pathologiquement, on peut observer des réponses nulles ou paradoxales.

La pression veineuse indique l'aptitude au retour du sang et l'existence ou non de causes de rétention veineuse.

La capillaroscopie, par l'observation directe des capillaires, permettra d'étudier la circulation de ce système dont l'importance est si grande ; l'hyperémie, l'anémie des anes, la stase veineuse apparaîtront très nettement.

L'étude de ces manifestations vasomotrices dans les différents syndrômes endocriniens va faire l'objet des chapitres suivants.

CHAPITRE II

Troubles vaso-moteurs observés au cours des syndrômes ovariens

Les syndrômes dysovariens peuvent être répartis en deux grands groupes qui correspondent à l'insuffisance ou à l'excès des hormones ovariennes. Nous envisagerons donc successivement les syndrômes hypo- et hyper-ovariens ; c'est dans les premiers que les désordres vasculaires périphériques sont manifestement les plus importants.

1° SYNDRÔMES HYPO-OVARIENS

L'insuffisance ovarienne peut apparaître à des moments très différents de la vie génitale de la femme et les troubles observés seront variables suivant les cas. Elle peut se manifester :

a) *Avant la puberté.* — Dans ce cas, l'absence de sécrétion hormonale a pour conséquence une persistance du type infantile du tractus génital. Le défaut de croissance

ovarienne est secondaire à une insuffisance hypophysaire ; aussi s'accompagne-t-elle souvent d'autres signes de déficit pituitaire : adiposité, insuffisance thyroïdienne ou surrénale, qui sont les témoins d'une lésion de cet organe. Il peut exister, dans ces cas, des troubles vaso-moteurs, mais ils ne sont pas uniquement liés à l'insuffisance ovarienne. Leur origine participe alors d'un déficit pluri-hormonal, aussi nous n'insisterons pas sur eux et nous les étudierons dans les hypo-ovaries apparaissant après la puberté.

b) *Hypo-ovaries post pubertaires*. — Elles sont dues soit à l'ablation chirurgicale ou radiothérapique de ces glandes, soit à leur atrophie spontanée (ménopause, infections pelviennes). Outre l'aménorrhée, cette forme d'hypo-folliculisme est caractérisée par l'apparition de symptômes traduisant le dérèglement circulatoire. Ils s'observent surtout dans l'insuffisance ovarienne chirurgicale ou post-radiothérapique. Les plus observés parmi ceux qui nous intéressent sont au nombre de trois ; ce sont :

Les œdèmes

L'hypertension artérielle

Les bouffées de chaleur

Les œdèmes de la ménopause ont été décrits, dès 1909, par A. CURSHMANN. Il s'agit d'un œdème transitoire, non circonscrit, plutôt diffus, augmentant très lentement dans toutes les régions. Il est de couleur pâle et l'on n'observe jamais de cyanose ou de rougeur aux points où il siège. Il se localise de préférence aux mains, aux avant-bras, aux jambes, rarement il atteint le visage ; il survient surtout le matin, récidive toujours et s'accompagne des autres troubles vaso-moteurs de la ménopause. Ils peuvent durer des années, puis disparaître ensuite. Les erreurs de diagnostic à leur sujet ne sont pas rares, soit qu'on les attribue à de l'hypothyroïdie soit qu'on les mette sur le compte d'une affection cardiaque ou rénale.

En réalité, ils sont dus à l'insuffisance ovarienne. En effet, alors que les diurétiques et extraits thyroïdiens sont sans action, les extraits ovariens les guérissent promptement.

L'hypertension de la ménopause. — On réserve ce terme aux hypertensions qui apparaissent après la ménopause et qui, en général, s'accompagnent des autres troubles consécutifs à la suppression de la fonction ovarienne. Sa fréquence est variable suivant les statistiques. Certains indiquent des chiffres variant entre 20 à 28 % ; d'autres entre 40 à 45 %. Certains auteurs trouvent ces chiffres exagérés. Cette hypertension s'installe assez rapidement après la ménopause, elle est relativement modérée, elle est variable, le plus souvent transitoire, enfin, elle incommodé peu les malades. Après une phase de déséquilibre, elle peut disparaître avec les autres symptômes de la ménopause. Cette forme a un pronostic bénin, l'opothérapie ovarienne l'améliore le plus souvent.

Mais il est des cas où l'hypertension, une fois apparue, ne rétrocede pas ; les élévations tensionnelles sont plus importantes ; il n'est pas rare, dans ce cas, de voir associé à l'hypertension des symptômes cardio-rénaux.

Pour parler d'hypertension de la ménopause, il va de soi qu'il faut éliminer les coïncidences et tenir compte de l'éventualité d'une hypertension qui existait déjà avant la ménopause, et qui est seulement exagérée pendant ou après la cessation définitive des règles.

Les bouffées de chaleur sont le symptôme le plus fréquemment observé après arrêt de la fonction ovarienne. Elles n'apparaissent cependant que dans certaines conditions. En premier lieu, elles ne se produisent jamais lorsque l'hypo-ovarie relève d'une aplasie constitutionnelle des ovaires chez des femmes infantiles ; même dans les cas d'insuffisance ovarienne accidentelle, par suite de

maladie ou de castration, ce symptôme n'apparaît pas ou bien il ne se dessine que très légèrement si la femme est jeune. Dans les cas de castration chez la femme adulte, les bouffées n'apparaissent pas tout de suite, mais au contraire, un laps de temps dont la durée varie, s'écoule toujours entre la castration et leur apparition. Dans certains cas, enfin, il se produit le phénomène décrit par MARANON sous le nom de « dissociation ménopausique climatérique », c'est-à-dire, dit l'auteur, que la ménopause survient à un moment déterminé de la vie de la femme, par exemple à l'âge de 35 ans, soit par suite d'une maladie de la gonade, soit, plus nettement, par castration. Mais les bouffées n'apparaissent pas ou n'apparaissent que très légèrement. Cependant, quelque années plus tard, à l'époque du climatère, les bouffées font leur apparition.

CHAPITRE III

Troubles vaso-moteurs observés au cours des syndrômes thyroïdiens

Les troubles vaso-moteurs périphériques liés au dysfonctionnement thyroïdien s'observent dans les deux syndrômes d'hypo et d'hyperthyroïdie.

1° *L'hypothyroïdie ou insuffisance thyroïdienne.*

Il existe deux types d'hypothyroïdie :

Le myxœdème.

Les petites insuffisances thyroïdiennes.

Le myxœdème. --- Il existe dans le myxœdème des troubles vasomoteurs dont les principaux sont : l'infiltration des téguments, les modifications tensionnelles.

Le myxœdémateux, qu'il soit enfant ou adulte, est souvent obèse. Cette obésité est causée par un œdème spécial qui infiltre les téguments et les muqueuses ; c'est un œdème dur, résistant, ne donnant pas le signe du godet ; sa teinte est pâle, cirreuse, porcelainique. Il siège à la face, aux paupières, aux mains, dans la région sous-mentonnière, le

creux sus claviculaire. Il n'obéit donc pas aux lois de la pesanteur et c'est ce qui le différencie des œdèmes cardiaques et rénaux. Cette infiltration des téguments donne au myxœdémateux l'habitus spécial bien décrit par GULL ; le faciès est en pleine lune, les mains sont en forme de bêche.

Cette infiltration n'est pas de l'œdème vrai, c'est-à-dire n'est pas due à l'accumulation de liquide interstitiel ; la peau elle-même est épaissie, pœchydermique, mais il n'est pas impossible, comme l'a fait remarquer GIRARD, qu'il y ait, à l'origine de cette infiltration « mucoïde » un œdème vrai. Cet auteur suppose en effet, que les produits de désintégration cellulaire n'étant plus neutralisés par la sécrétion thyroïdienne sont déposés dans les espaces interstitiels et « suivant le processus général démontré par ACHARD, y appellent de l'eau. C'est la permanence du phénomène et l'irritation constante des éléments organiques qui poussent ceux-ci à réagir dans le sens d'une transformation mucoïde du liquide excrété ».

En plus de l'infiltration myxœdémateuse on constate souvent du refroidissement et de la cyanose des extrémités dus à une circulation périphérique défectueuse. Les malades se plaignent de cette perpétuelle sensation de froid et souvent on voit s'associer au myxœdème de l'acrocyanose ou de l'érythrocyanose sus malléolaire. Enfin le pouls est ralenti et surtout petit, c'est le syndrome microsphygmique de VARIOT ; il existe en général de l'hypotension artérielle (PARISOT).

Les petites insuffisances thyroïdiennes. — Dans la pathologie courante, le myxœdème typique est une affection relativement rare ; le plus souvent ce sont de petites insuffisances thyroïdiennes que l'on observe. Même dans ces formes on trouve le refroidissement des extrémités et des œdèmes que nous allons maintenant décrire et qui guérissent par l'opothérapie.

L'œdème d'origine thyroïdienne peut être généralisé et prendre le type de l'anasarque avec épanchement dans les séreuses, mais, cependant il est ordinairement localisé et prédomine à la face et aux membres inférieurs. Enfin, il ne suit pas les lois de la pesanteur.

C'est un œdème dur, élastique, ne donnant pas le signe du godet. Il est mobile, fugace, variant d'un jour à l'autre, plus marqué le matin que le soir et souvent aussi pendant les périodes menstruelles. Par ailleurs, il n'existe aucun signe d'insuffisance cardiaque ou rénale. Ces caractères associés à l'existence d'autres signes d'hypothyroïdie (peau sèche, rareté des poils, frilosité...), à l'inefficacité du régime hypochloruré et de la cure cardiotonique, signalent l'origine thyroïdienne de ces œdèmes. L'opothérapie a une action résolutive rapide ; au bout de quelques semaines ou quelques mois la guérison est complète, mais, souvent, la médication thyroïdienne doit être continuée longtemps ; dès qu'on la cesse les œdèmes réapparaissent.

Pathogénie de ces œdèmes. — Ils paraissent en rapport avec un trouble de nature déficitaire de la glande thyroïde. Leur mécanisme doit se trouver dans un trouble de la perméabilité capillaire, avec diminution de la tension des protéines, comme tendent à le démontrer les rapports du XIX^e Congrès français de médecine de Paris 1927, et spécialement celui de Gowaerts.

2° Les hyperthyroïdies ou mieux les dysthyroïdies

Plus rarement que dans le myxœdème, on rencontre des œdèmes dans la maladie de Basedow. Il faut tout d'abord éliminer les œdèmes d'origine cardiaque liés à l'asystolie basedowienne et ceux moins fréquents qui ont une origine rénale. L'œdème de la maladie de Basedow est fugace, circonscrit à la face, ou aux paupières. Il s'agit d'un œdème

angio-neurotique dont les types les plus connus sont l'œdème de Quincke et l'hydarthrose périodique.

La tension artérielle maxima est en général peu élevée malgré l'hyperfonctionnement cardiaque. Il y a donc une chute notable de la pression artérielle du centre à la périphérie due au relachement extrême du tonus artériel dans les vaisseaux périphériques. La rougeur du visage, des oreilles, de l'extrémité des doigts, des matrices unguéales sont la conséquence et les témoins de ce relachement du tonus artériel. Cette vaso-dilatation périphérique a été mise en évidence par de nombreux auteurs et A. MAZZUCCO le rend responsable de l'insuffisance cardiaque des hyperthyroïdiens par suite du surcroît de travail qu'entraîne pour le cœur cette augmentation du débit circulatoire.

CHAPITRE IV

Troubles vaso-moteurs observés au cours des syndrômes surrénaux

Il existe deux syndrômes cliniques de troubles surrénaux : les syndrômes cliniques d'hypoépinéphrie ou d'insuffisance surrénale et les syndrômes cliniques d'hyperépinéphrie ou d'hypersuffisance surrénale. Dans ces deux syndrômes, les seuls troubles vaso-moteurs observés sont ceux concernant la tension artérielle.

I. — HYPOÉPINÉPHRIE

Elle peut être de forme chronique ou aiguë.

a) *Forme chronique*.— C'est la maladie d'Addison caractérisée cliniquement par la tétrade classique : asthénie, pigmentation, hypertension artérielle, troubles digestifs et douleurs abdominales. Ce syndrome est complété par des modifications humorales très importantes pour le diagnostic et qui consistent en : diminution du chlorure de sodium, hypoglycémie, légère élévation du taux de l'azote non pro-

téiqu. Enfin la radiographie, dans un tiers des cas, montre l'existence de calcification des surrénales.

Le seul trouble vaso-moteur observé est donc l'hypotension, qui tombe audessous de 12, 11, aux environs de 9 comme tension maxima, avec une minima aussi très abaissée.

b) *Forme aiguë*, décrite par SERGENT et BERNARD, réalise un syndrome brutal avec vomissements, diarrhée, douleurs abdominales simulant une appendicite ou une péritonite. Ici encore, la tension artérielle baisse considérablement et s'accompagne de tachycardie et de refroidissement des extrémités.

II. — HYPERÉPINÉPHRIE

Il existe deux types d'hyperépinéphrie :

- a) L'hyperépinéphrie médullaire.
- b) L'hyperépinéphrie corticale.

a) *Le syndrome d'hyperépinéphrie médullaire* est une crise vaso-constrictive qui surprend un sujet en pleine santé apparente. Le malade accuse de violentes douleurs qui s'étendent très rapidement des membres inférieurs à tout le corps et qui s'accompagnent de refroidissement des téguments.

Aux douleurs s'ajoutent d'autres signes subjectifs : sensation de malaise, angoisse, impression de mort imminente. Si, à ce moment-là, nous mesurons la tension artérielle du malade, nous trouvons une élévation considérable de la maxima, plus modérée de la minima : 26×14 par exemple. Le pouls est accéléré et bat aux environs de 110 à 120.

Cette crise dure cinq à dix minutes, puis la vaso-constriction disparaît brusquement et fait place souvent même à

une vaso-dilatation temporaire. En même temps, la tension artérielle tombe au-dessous du chiffre normal.

Ces crises vaso-constrictives se reproduisent avec une fréquence variable ; tantôt elles sont séparées par de longs intervalles, tantôt elles sont très rapprochées les unes des autres et, petit à petit, on voit un fond d'hypertension permanente se constituer.

b) *Le syndrome d'hyperépiphrie corticale* donne lieu à une symptomatologie extraordinaire ; d'une part, le pseudo hermaphrodisme féminin de Apert, d'autre part l'hirsutisme qui s'accompagne en même temps de troubles dans le développement génital. Mais, dans ces syndrômes, on n'observe pas de troubles tensionnels aussi nets que dans ceux précédemment étudiés.

Sans entrer dans les détails, nous allons dire un mot de la *pathogénie de ces modifications* de la tension artérielle dans ces affections surrénales.

Tout d'abord, les recherches récentes sur l'endocrinologie surrénale ont montré la dualité physiologique de cette glande correspondant à sa dualité anatomique, chaque portion glandulaire sécrétant une hormone spécifique.

La sécrétion de l'adrénaline par la médullo surrénale est connue depuis longtemps et, après les expériences de Josué, qui avait réussi à provoquer l'athérome artériel par les injections répétées de petites doses d'adrénaline, on avait admis l'hypothèse du rôle de cet hormone dans la pathogénie de l'hypertension. En réalité, cette hypothèse semble devoir être abandonnée et la médullo surrénale tient seulement sous sa dépendance l'hypertension paroxystique de l'adénome médullo surrénal. Il doit se produire, au moment de la crise, une brusque décharge d'adrénaline qui explique les symptômes très voisins de ceux déterminés expérimentalement par l'injection intra-veineuse d'adrénaline.

La substance corticale a pris, dans ces dernières années, une place de plus en plus grande dans la pathologie des glandes surrénales. L'expérimentation a montré, en effet, que, tandis que l'ablation de la médullaire ne produisait que des troubles légers, celle du tissu cortical déterminait rapidement la mort au milieu de symptômes analogues à ceux des insuffisances surrénales observées en clinique. Ainsi donc on pouvait conclure que ces symptômes d'insuffisance étaient des signes d'insuffisance cortico-surrénale.

La découverte de l'hormone cortico-surrénale par STEWART et ROGOFF en 1928, HARTMANN et ses élèves, SWINGLE et PEIFFNER ; les résultats thérapeutiques obtenus grâce à cette hormone, dans l'insuffisance surrénale, sont venus confirmer l'importance de cette partie des glandes surrénales. La cortico surrénale possède un rôle vital, et, parmi ses nombreuses fonctions, il en est une qui nous intéresse plus spécialement : c'est la fonction hypertensive.

Les recherches biologiques récentes ont mis, en effet, en évidence dans la cortico-surrénale la présence d'une substance hypertensive dérivée de l'adrénaline, mais d'action physiologique nettement différente. Ainsi s'expliquerait l'hypotension de la maladie d'Addison et des insuffisances surrénales en général, par une déficience de cette hormone. De même, l'hypertension artérielle des adénomes corticaux relèverait directement d'une hypersécrétion de cette hormone. La cortico surrénale semble donc jouer, dans la pathogénie de l'hypertension artérielle, un rôle plus important que la médullo surrénale.

CHAPITRE V

Troubles vaso-moteurs observés au cours des syndrômes hypophysaires

Les syndrômes hypophysaires peuvent être divisés en syndrome anté-hypophysaire et syndrome post-hypophysaire ; chacun d'eux comprenant les syndrômes d'hyperfonctionnement et d'hypofonctionnement. Nous allons les étudier successivement et rechercher les troubles vaso-moteurs que l'on trouve dans chacun d'entre eux.

I. — SYNDRÔMES ANTÉ-HYPOPHYSAIRES

A) Etudions tout d'abord les *syndrômes par hyperfonctionnement*.

Ces syndrômes sont au nombre de trois : 1° l'acromégalie ; 2° le gigantisme ; 3° le syndrome de CUSHING.

1° *L'acromégalie* apparaît chez les adultes et sans reprendre sa description clinique rappelons qu'elle est essentiellement caractérisée par un faciès spécial dû à une augmenta-

tion de volume des os du crâne et des parties molles ; les extrémités, en même temps, s'épaississent, les doigts deviennent de plus en plus gros. Le tout est en rapport avec un adénome éosinophile du lobe antérieur de l'hypophyse qui produit, en plus, des phénomènes de compression intracérébrale et des déformations osseuses de la selle turcique. Chez ces acromégales, il n'est pas rare de trouver des syndrômes d'ordre vaso-moteurs que nous allons maintenant étudier. Ce sont, tout d'abord, l'association possible d'un syndrome de RAYNAUD. Les observations rapportées sont nombreuses où l'on voit s'ajouter des crises vasomotrices paroxystiques au tableau que nous avons fait plus haut de l'acromégalie.

Témoin les observations de CHWOSTECH, de Ludo van BOGAERT et DELBEKE, de ROGER et AUDIER, pour n'en citer que quelques-unes.

Dans d'autres cas, c'est une légère hypertension que l'on note et disons en passant que KERPOLLA aurait plusieurs fois noté dans l'hypertension un agrandissement de la selle turcique.

L'acrocyanose est fréquemment associée à la main hypertrophique de l'acromégale. Les mains sont boudinées, leur température abaissée, leur coloration violacée et ces phénomènes s'exagèrent sous l'influence du froid.

L'œdème se localise aux extrémités et, en s'ajoutant à l'hypertrophie osseuse, donne ces mains carrées, épaissies, en battoir si caractéristiques ; les pieds participent à la même augmentation et le sujet est forcé de changer progressivement la pointure de ses chaussures.

Les varices. — P. MARIE signale la tendance aux varices des acromégales.

2° *Le gigantisme* est l'expression clinique du même syndrome que l'acromégalie. Il s'observe chez les enfants chez lesquels la soudure osseuse n'est pas encore réalisée, per-

metant ainsi cet accroissement en longueur du sujet. Les troubles vaso-moteurs s'observent beaucoup plus rarement dans ce cas.

3° *Le syndrome de Cushing* est un autre syndrome antérieur d'hyperfonctionnement signalé pour la première fois par HARVEY en 1932 ; il est dû à l'adénome basophile du lobe antérieur, sa symptomatologie est complexe. Les symptômes principaux sont : l'obésité s'accompagnant de vergetures pourprées localisées surtout dans la région abdominale inférieure ; des symptômes génitaux : diminution des fonctions sexuelles se manifestant par de l'aménorrhée ou de l'impuissance ; des symptômes osseux : cyphose avec diminution de la taille et douleurs dorsales, de l'ostéoporose.

La tension est élevée, l'hypertrichose n'est pas rare. Les symptômes moins constants sont : la polyphagie, la polydipsie, la polyurie, des fractures spontanées, de l'acrocyanose, de la sécheresse de la peau.

De tous ces symptômes, nous retiendrons seulement ceux qui relèvent d'un trouble vaso-moteur. Ce sont :

L'obésité. — L'obésité est caractéristique dans sa localisation particulière. Elle intéresse surtout le visage, le cou et le tronc. Le visage est arrondi en forme de pleine lune ; cette déformation est parfois telle qu'elle rend le malade méconnaissable.

L'hypertension artérielle est un des signes le plus important ; elle s'accompagne d'éréthisme cardiaque avec tendance à la tachycardie. Cette hypertension est à la fois systolique et diastolique dans 88,5 % des cas examinés. La tension maxima atteint 20 dans les deux-tiers des cas et dépasse ce chiffre, pour atteindre 30 dans un tiers des cas seulement. Souvent l'élévation de la tension artérielle évolue progressivement ; au début, l'hypertension n'est que passagère, alors que, plus tard, s'installe une hypertension

artérielle permanente. L'hypertrophie ventriculaire gauche ne tarde pas à apparaître et les signes d'asystolie ne sont pas exceptionnels vers la fin de la maladie. Quelle est la pathogénie de ces symptômes ? Tout d'abord cette affection est due à un adénome à cellules basophiles du lobe antérieur, mais il semble bien que les signes observés ne sont pas dus à une action directe de l'ante-hypophyse. Parmi les fonctions de l'hypophyse, la plus importante est sa fonction endocrino-stimulante. L'adénohypophyse contrôle le fonctionnement de la plupart des autres glandes endocrines par voie humorale en sécrétant une série d'hormones endocrines stimulantes spécifiques.

Dans l'adénome à cellules basophiles, ce rythme sécrétoire est exagéré, d'où le bouleversement endocrinien et l'association à une symptomatologie hypophysaire de symptômes polyendocriniens. C'est ainsi que pour ne considérer que ceux qui nous intéressent directement, on constate que l'hypertension artérielle continue où paroxystique est dûe, ainsi que l'hyperglycémie, à la participation de la médullo-surrénale ; que l'adipose, l'hirsutisme sont sous la dépendance d'un syndrome cortico-surrénal. Les éléments basophiles de l'adénohypophyse sont donc la clef de voûte du système endocrinien. La maladie de CUSHING est en opposition nette avec la cachexie de SIMMONDS, que nous étudierons plus loin.

B) *Syndrômes par hypofonctionnement.* — Ils sont au nombre de quatre.

Ce sont : 1. le syndrome de BABINSKI-FROLICH.

2. la maladie de SIMMONDS.

3. la maladie de BARRAQUER-SIMMONS.

4. le syndrome de HOET.

Ces deux derniers sont peu importants et ne nous arrêteront pas. Dans le syndrome de Babinski-Frolich il n'existe

pas de signe ayant un substratum vaso-moteur ; c'est donc seulement la maladie de Simmonds que nous étudierons. Ce syndrome se caractérise par une évolution cachectique et un sénilisme prématuré, un déficit génital fait d'aménorrhée ou d'impuissance, de la pilosité par insuffisance thyroïdienne, de l'asthénie et de l'hypotension. En somme, ce syndrome de Simmonds est en moins ce que le syndrome de Cushing est en plus. La lésion de l'hypophyse a la propriété d'entraîner dans les deux cas une réaction de même note de tout l'appareil endocrinien : hyperfonctionnement dans le cas d'hyperplasie, hypofonctionnement quand il y a atrophie ; aussi n'insisterons-nous pas davantage sur l'amaigrissement, l'hypotension qui sont de signification analogue à l'obésité et à l'hypertension de la maladie de Cushing, que nous avons déjà étudiée.

II. — SYNDRÔMES POST-HYPOPHYSAIRES

Ils comprennent aussi des syndrômes d'hyperfonctionnement, c'est la glycosurie hypophysaire, véritable diabète sucré sans amaigrissement le plus souvent, et des syndrômes d'hypofonctionnement, c'est le diabète insipide. Mais ces variétés de syndrômes ne s'accompagnent pas de troubles vaso-moteurs.

TROISIEME PARTIE

Etiologie endocrinienne possible de certains troubles vaso-moteurs

CHAPITRE I

Dans la troisième partie de cette étude, nous aalons discuter la pathogénie endocrinienne possible de certaines affections ayant un substratum vaso-moteur. Ces affections ont des étiologies multiples, mais l'origine endocrinienne mérite d'être recherchée dans tous les cas, car elle permet quelques succès thérapeutiques. Le problème est donc tout différent de celui qui se posait dans le chapitre précédent, où il était facile de rattacher les phénomènes vaso-moteurs au trouble glandulaire générateur du syndrome étudié. Ici, il s'agira surtout de rechercher tous les petits signes capables de révéler la nature endocrinienne de l'affection en cause et, ces signes mis en évidence, il restera encore à apprécier leur valeur.

Quels sont donc les arguments qui nous permettront de rapporter à tel ou tel trouble glandulaire l'affection envisagée ?

1° *Arguments cliniques.* — Ce sont ceux qu'il faut essayer tout d'abord de déceler. Souvent, en effet, l'interrogatoire de ces malades permet de découvrir l'existence de troubles endocriniens. Ce sont : des modifications dans le cycle menstruel signant une insuffisance ovarienne ; un goître léger, de l'exophtalmie, de la frilosité attireront l'attention du côté thyroïdien. L'association de ces manifestations endocriniennes avec l'affection vaso-motrice considérée n'aurait pas une grande importance comme preuve originelle, si, en même temps, on ne constatait un parallélisme très net dans l'évolution de ces deux manifestations : le syndrome vaso-moteur suit d'assez près l'apparition du trouble glandulaire, son évolution est subordonnée à celle du dysfonctionnement endocrinien ; il s'améliore et quelquefois disparaît grâce à une opothérapie bien dirigée.

2° *Arguments radiologiques.* — Ils doivent être placés à côté des précédents, car ils en sont le complément normal dans certains cas, et en particulier dans ceux où l'étiologie hypophysaire est soupçonnée. C'est une modification de forme ou de volume de la selle turque, une altération des apophyses clinoides qui permettra de soupçonner l'origine hypophysaire de tel syndrome de RAYNAUD.

3° *Arguments expérimentaux.* — Ces arguments ont la valeur de tests ; les plus communément employés sont :

a) L'étude du réflexe oculo-cardiaque avec inscription du pouls est un des meilleurs procédés, car, employé toujours dans les mêmes conditions, il donne des résultats comparables. Il en est de même du réflexe solaire. Mais il convient d'employer ces méthodes en soumettant les sujets à l'action d'extraits glandulaires, ce qui apporte pour chaque malade des faits plus précis que la simple observation clinique.

b) L'épreuve de l'adrénaline est employée pour déceler l'état fonctionnel des diverses glandes endocrines. Chez les

basedowiens, l'injection d'adrénaline provoque de l'accélération du pouls, l'inversion du R. O. C., une réaction d'hyperglycémie intense. Chez les addisonniens, les réactions cardio-vasculaires sont faibles, l'hyperglycémie est faible ou inexistante. De prime abord, il semble qu'il y ait là des éléments suffisants pour mettre en lumière la participation d'un trouble endocrinien thyroïdien ou surrénal dans les états pathologiques observés. En fait, la valeur clinique de l'épreuve à l'adrénaline apparaît sujette à bien des critiques, bien que l'étude de l'hyperglycémie à l'adrénaline, ajoutée par MM. Raoul LABBÉ et LAMBRU à l'épreuve de GÆRSCH fournisse un appoint assez intéressant au diagnostic.

c) L'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire au glycose permet de déceler avec plus de certitude que l'épreuve à l'adrénaline les état hyperthyroïdiens.

d) La recherche du métabolisme basal devra être pratiquée toutes les fois que l'on soupçonnera l'existence d'un trouble thyroïdien. Chez les hyperthyroïdiens on trouve constamment une augmentation du métabolisme basal ; chez les hypothyroïdiens, le métabolisme est diminué et, dans les deux cas, ses variations sont proportionnelles à l'intensité du trouble glandulaire. MM. H. HERMANN et G. RICHARD (Nancy) ont, d'autre part, recherché ce qu'était le métabolisme basal dans les affections des autres glandes endocrines.

Pour les surrénales, les auteurs concluent avec GRANDI-NESCU que la suppression anatomique ou fonctionnelle des surrénales diminue les échanges et le métabolisme basal ; d'autre part, ils vérifient l'élévation du métabolisme basal ; par l'adrénaline, déjà constaté par d'Irène SANDIFORD.

D'après ASCHNER et FALTA, l'hypophyse aurait sur le métabolisme basal une influence en tous points comparable à celle de la thyroïde. Dans le diabète, le métabolisme basal

serait augmenté, ainsi que dans l'insuffisance ovarienne. L'étude des échanges respiratoires dans ces deux cas est loin de permettre un diagnostic précis. La recherche du métabolisme basal devra donc être complétée par celle des autres réactions précédemment étudiées.

e) La méthode interférométrique. Dans ces dernières années, une méthode nouvelle a été étudiée qui permet de déterminer, pour une affection connue, quelle est la ou les glandes endocrines en cause et de fixer le sens de cette altération. C'est la méthode séro-interférométrique de HIRSCH (d'Oberussei) basée sur ce fait que, dans sa lutte contre les diverses causes d'altération de son équilibre normal, l'organisme dispose d'un certain nombre de moyens. Un des principaux, étudié par ABDERHALDEN, consiste dans la production de ferments spécifiques destinés à provoquer la solubilisation des substances étrangères par suite de désaffection physiologique. La recherche et l'étude de ces ferments de défense est faite grâce à l'interféromètre de HIRSCH. De nombreux examens pratiqués par HIRSCH et ses collaborateurs ont démontré que, pour chaque glande normale, il existe une activité fermentaire moyenne du sérum vis-à-vis d'un test glandulaire déterminé et correspondant à l'activité moyenne normale de la glande. Un jeu complet de tests glandulaires humains permet l'étude de l'activité du système endocrinien. Malheureusement les résultats de cette méthode extrêmement précise sont assez délicats à interpréter; sa valeur a été discutée, contestée même par certains auteurs; aussi ne doit-elle être considérée que comme une méthode adjuvante des autres moyens d'investigation auxquels on ne saurait la substituer.

4° *Arguments anatomiques.* — Pour avoir la démonstration absolument probante de l'intervention endocrinienne dans le déterminisme des syndrômes que nous étudierons il faudrait, en sus, une confirmation anatomo-

pathologique de l'existence de lésions des glandes incriminées. Ces lésions sont malheureusement de constatation assez rare ; elles existent cependant, ce qui représente alors un argument de grande valeur.

5° *Arguments thérapeutiques.* — Les arguments thérapeutiques représentent un appoint considérable en faveur d'une dysfonction glandulaire. Sous l'influence de l'opothérapie on voit en effet régresser, et quelquefois même disparaître, un syndrome jusque là rebelle à toute autre thérapeutique. Il est de ces succès qui sont réellement impressionnants ; ils se produisent dans des conditions telles que le hasard doit être éliminé ; l'opothérapie, corrigeant l'altération fonctionnelle de la glande à sécrétion interne, amène la guérison du syndrome vaso-moteur. Comment, dès lors, ne pas admettre une relation de cause à effet entre les deux affections considérées.

En conclusion, nous pouvons dire qu'à l'heure actuelle nous ne possédons pas encore de test certain nous permettant de déceler l'existence d'un trouble glandulaire et de déterminer le sens de sa déviation. Cependant, en présence d'un syndrome relevant d'une perturbation vaso-motrice, on doit penser à la possibilité d'un dérèglement endocrinien et mettre en œuvre les recherches que nous venons d'énumérer. C'est en se soumettant à cette discipline que, dans bien des cas, l'on pourra dépister une maladie endocrinienne fruste et, par là, saisir l'occasion d'une opothérapie bienfaisante. C'est ce que nous allons essayer de faire pour une série d'affections à substratum vasomoteur.

CHAPITRE II

Hypertension et glandes endocrines

Les glandes endocrines jouent un rôle certain dans la genèse de certaines hypertensions. Nous éliminerons du cadre de cette étude l'hypertension qui fait partie du tableau de la néphrite chronique pour n'étudier que l'hypertension artérielle permanente. La théorie rénale, à la suite des travaux de VOLHARD, paraissait solidement établie ; elle a perdu beaucoup de terrain, car nombreux sont les cas où la néphrite apparaît non comme la cause, mais comme la conséquence. Par contre, l'hypothèse d'un déséquilibre endocrinien gagne chaque jour de nombreux partisans.

A la suite des travaux de Claude BERNARD, qui établissaient l'existence du passage dans le sang de la sécrétion de certaines glandes, Brown SÉQUARD soutint que, soit par une influence favorable directe, soit en empêchant des actions nuisibles de se produire, celles-ci sont d'une grande utilité pour maintenir l'état normal dans l'organisme. « Par le fait même, dit GLEY, que des substances d'origine glandulaire, douées d'une action cardiovasculaire énergique et antagoniste, dont déversées normalement dans le sang, elles jouent de toute nécessité un rôle régulateur de la pres-

sion sanguine, et comme l'activité glandulaire des organes varie souvent d'une façon anormale, comme elle est exagérée ou par trop diminuée, comme elle est parfois supprimée la régulation de la circulation pourra s'en trouver proportionnellement troublée. Il y a donc une œuvre indispensable à entreprendre, et c'est la détermination des relations qui existent entre les variations normales de la circulation et plus spécialement de la pression sanguine et le fonctionnement des glandes comme la surrénale, la thyroïde.. ».

Depuis cette époque, nombreux sont les auteurs qui ont cherché à résoudre ce problème que GLEY posait déjà. OLIVER et SCHAEFER, CYBULSKY, GLUZINSKY, LANGLOIS furent les premiers à montrer l'influence profonde que certaines glandes font subir à la circulation. Que ces glandes aient une action hypo ou hypertensive, que le trouble soit mono ou pluriglandulaire, les glandes endocrines contribuent, à côté d'autres facteurs, certes, mais pour une grande part, à maintenir le fonctionnement normal du système cardiovasculaire.

Les hypertensions d'origine surrénale, hypophysaire, ovarienne, thyroïdienne sont les plus fréquemment invoquées. Etudions-les successivement.

1° Hypertension artérielle et glandes surrénales.

L'action vaso-constrictive et hypertensive de l'hormone surrénale est connue depuis longtemps. Cette théorie surrénalienne de l'hypertension est née des expériences de JOSUÉ qui, injectant de l'adrénaline, à plusieurs reprises, dans les veines d'un lapin, détermina l'apparition chez cet animal d'un athérome artériel généralisé (1903). Elle fut ensuite soutenue par VAQUEZ, puis confirmée par AUBERTIN et AMBARD, MÉNÉTRIER et L. BLOCH qui apporteront des faits anatomiques d'hypertension avec hyperplasie surrénale.

TOURNADE et CHABROL montrèrent de manière indiscutable, par leurs expériences d'anastomoses croisées surréno jugulaires, le rôle hypertensif de cette glande. Ainsi, pendant de nombreuses années la sécrétion adrénalinique a passé pour tenir sous sa dépendance le tonus vasculaire. Rien n'était plus logique que de lui attribuer l'hypertonie de l'hypertension artérielle. Mais il est maintenant démontré que le tonus vasculaire et la pression sanguine sont sous la dépendance d'un mécanisme nerveux de régulation et qu'ils peuvent se maintenir en l'absence de sécrétion d'adrénaline. Si ce rôle des glandes surrénales a diminué d'importance il n'en reste pas moins vrai que, dans certains cas, c'est dans un trouble de la sécrétion adrénalinienne que la cause de l'hypertension doit être recherchée.

Il est une première variété d'hypertension qui appartient de façon sûre à un hyperfonctionnement des surrénales, c'est l'hypertension paroxystique des porteurs de surrénalome. Mais cette forme ne nous intéresse pas. Ce qu'il faut savoir, c'est la part jouée par l'hyperadrénalinémie dans l'hypertension permanente. Dans certains cas cette étiologie mérite d'être retenue. L. LANGERON et LOHEAC ont en effet, montré qu'il existait, à part les tumeurs médullaires responsables des crises d'hypertension paroxystiques, des tumeurs corticales s'accompagnant d'hypertension continue. Le diagnostic de la nature étiologique de cette hypertension continue est difficile, à moins que le tableau clinique ne comporte d'autres symptômes surrénaux.

L'existence d'une hypertension permanente chez des jeunes gens ne présentant dans leurs antécédents aucune tare similaire doit faire penser à une tumeur du système chromaffine. Cette hypertension artérielle permanente s'accompagne d'hypertrophie du ventricule gauche d'artériosclérose étendue et grave constituant le syndrome décrit en 1897 par V. NEUSSER sous le nom de syndrome surrénal.

Mais, hormis ces cas, il n'est pas possible de déceler une origine surrénale dans l'hypertension artérielle permanente. Les recherches de l'adrénaline dans le sang des hypertendus, faites par HULSE, élève de VOLHARD, sont restées constamment négatives. Or, si on admet à l'origine de l'hypertension permanente une hypersécrétion d'adrénaline on devrait pouvoir découvrir cette substance dans le sang des hypertendus. Il y a quelques années, les travaux de KONSCHIEG ont montré que l'hyperadrénalinémie n'était pas rare en cas d'hypertension mais ces travaux sont restés isolés.

L'origine surrénale de l'hypertension artérielle est, en définitive, difficile à démontrer ; elle doit exister cependant dans quelques cas.

2° Hypertension artérielle et hypophyse.

Les travaux récents de CUSHING et ESKIL KYLIN ont attiré l'attention sur le rôle possible d'une glande endocrine qu'on n'avait pas songé à incriminer jusqu'ici : l'hypophyse. Ces auteurs ont soutenu une théorie hypophysaire de l'hypertension artérielle. Cette conception repose sur des faits indiscutables physiologiques, anatomiques, cliniques, thérapeutiques.

a) Arguments physiologiques. — Les documents concernant l'action des extraits hypophysaires sur la pression artérielle sont très nombreux. Nous avons étudié leur action dans un précédent chapitre aussi nous contenterons-nous de rappeler l'action vaso constrictive et hypertensive de la vaso-pressine. Toujours dans le domaine physiologique, signalons encore que Irwing PAGE a trouvé dans le sang de sujets atteints d'hypertension artérielle une substance ayant les caractères des extraits de lobe postérieur d'hypophyse et que KYLIN a trouvé dans l'urine des hypertendus du Prolan A en quantité grossièrement proportionnelle au

chiffre de la tension. Ces notions plaident donc en faveur d'une étiologie hypophysaire possible de certaines hypertensions ; elles sont étayées par les notions anatomiques suivantes.

b) Arguments anatomiques.— CUSHING a mis en évidence dans plusieurs autopsies d'hypertendus une basophilie massive du lobe postérieur de cette glande analogue à celle de l'adénome basophile et que l'on interprète comme une preuve d'hyperactivité fonctionnelle.

c) Arguments cliniques. — Les observations dans lesquelles une hypertension artérielle a pu être attribuée à une lésion hypophysaire sont rares ; elles existent cependant.

Dans le syndrome endocrinien décrit par CUSHING et qu'il désigne sous le nom de « pituitary basophilism » il existe de l'hypertension artérielle accompagnant les autres symptômes qui caractérisent cette affection : obésité d'un type spécial, diminution des fonctions sexuelles, hypertrichose, vergetures pourprées à localisation abdominale inférieure surtout, tendance à la cyphose. CUSHING a pu rassembler douze observations de sujets atteints d'hypertension artérielle précoce en rapport avec l'hyperfonctionnement des cellules basophiles.

DROUET, de Nancy, a rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (12 février 1934) deux observations de syndrome hypertensif qu'il tend à rattacher à un hyperfonctionnement de la post hypophyse en se basant sur l'existence d'un rétrécissement du champ visuel, d'un élargissement de la selle turcique avec positivité de la réaction des mélanophores dans les urines.

MERLE, PETIT et PRELLE ont rapporté une observation intéressante dans la revue française d'endocrinologie (Juin 1935). Il s'agissait d'une grave hypertension artérielle permanente, à poussées paroxystiques, chez une rem-

me de 45 ans sans antécédents pathologiques appréciables, en même temps que les règles disparaissaient brusquement. A l'hypertension artérielle se superposait une très forte hypertension intracrânienne avec altérations de la selle turcique ; La mort survint au milieu d'accidents variés. A l'autopsie on trouva une hypophyse hypertrophiée avec des lésions importantes mais complexes de la pré-hypophyse, des lésions d'hyperplasie cortico-surrénale et thyroïdienne, de l'atrophie scléreuse des ovaires, des lésions d'athérome et de néphrite chronique. Il est bien tentant, concluent les auteurs, d'accorder à des troubles hypophysaires un rôle de premier plan dans ce syndrome.

Dans l'acromégalie on a plusieurs fois constaté une légère hypertension et KERPOLLA aurait plusieurs fois noté dans l'hypertension un agrandissement de la selle turcique.

D'autre part dans la cachexie hypophysaire de SIMMONDS due à une destruction de l'hypophyse il existe une hypotension artérielle associée à d'autres troubles réalisant l'inverse du syndrome humoral des hypertendus et consistant en une hypoglycémie avec hypo-uricémie et abaissement du métabolisme de base.

En somme l'hyperfonctionnement d'un des lobes de l'hypophyse semble bien être capable de produire de l'hypertension artérielle ; L'hypotension que l'on trouve dans la maladie de SIMMONDS vient d'ailleurs confirmer cette hypothèse.

d) Arguments thérapeutiques — M^{mes} HALBRON et KLOTZ estiment que la nature endocrinienne et en particulier hypophysaire de l'hypertension ne pourrait être affirmée que si un traitement endocrinien ou la radiothérapie hypophysaire apportait une amélioration nette. Or il est des cas où la radiothérapie fait baisser la tension artérielle. Est-ce à dire que la preuve de l'origine hypophysaire de l'hypertension est faite de ce chef ? Non certes, mais ces succès

thérapeutiques représentent cependant un appoint de plus en faveur de l'origine hypophysaire de certaines hypertension.

Le mécanisme physiologique par lequel un trouble hypophysaire peut agir sur la pression artérielle est difficile à préciser ; Cependant plusieurs hypothèses peuvent être envisagées.

a) CUSHING a émis l'hypothèse d'une hyperfonction du lobe intermedio postérieur à l'origine de l'hypertension. C'est en effet cette partie de la glande qui sécrète la vaso-pressine, hormone vaso-constrictive et hypertensive. Pour CUSHING, on trouverait à l'autopsie de certains hypertendus une exagération manifeste de l'infiltration basophile du lobe postérieur qui serait le signe histologique d'une suractivité fonctionnelle de cet organe. Dans certains cas même il a observé un véritable adénome basophile du lobe intermédiaire, coexistant avec une infiltration excessive du lobe postérieur.

b) L'on peut se demander également si l'action hypertensive de l'hypophyse ne se fait pas par l'intermédiaire des glandes surrénales. N'existe-t-il pas une hormone surrénalotrope de l'hypophyse comme il existe une hormone gonadotrope et thyroïdienne ?

Dès 1921 EVANS avait observé que l'injection d'extrait hypophysaire détermine chez l'animal une hyperplasie cortico surrénale. PUTNAM, TEEL et BENEDICT, PAPANICOLAOU, NÜRNBERGER, HOUSSAY et ses collaborateurs constatèrent ce même fait. Ces travaux démontraient l'existence d'une hormone hypophysaire corticotrope dont l'absence devait conditionner l'atrophie de la zone fasciculée des animaux sans hypophyse. Cette cortico stimuline fût isolée par COLLIP. ANDERSON et THOMSON au Canada et presque simultanément par ANSELMINO et HOFFMANN en Allemagne. C'est cette hormone surrénalotrope qui serait responsable des hyperten-

sions observées au cours des adénomes basophiles de l'hypophyse.

c) N'oublions pas enfin que l'hypophyse constitue avec les centres infundibulo tubériens un couple physiologique indissociable et que, par sa sécrétion neurocrine l'hypophyse peut agir sur la circulation générale par l'intermédiaire de centres nerveux végétatifs encore très mal connus de la région infundibulo tubérienne.

Quoiqu'il en soit l'hypophyse, soit par une action hormonale directe, soit indirectement par action sur d'autres glandes endocrines ou par action sur les centres infundibulo tubériens, doit être considérée comme un élément important du mécanisme régulateur de la pression artérielle et l'on est autorisé semble-t-il à admettre une étiologie hypophysaire de certaines hypertensions.

3° Hypertension artérielle et glande thyroïde :

L'hypertension est un symptôme si non constant du moins fréquent dans la maladie de BASEDOW. Hormis le cas d'un syndrome associé, il est rare d'observer de grandes hypertensions chez les basedowiens ; Mais la hausse légère de la tension artérielle est fréquente et presque de règle chez eux. De plus elle porte exclusivement sur la maxima dans la majorité des cas.

D'après certains auteurs cette hypertension purement systolique traduirait simplement l'éréthisme cardiaque, la brutalité du choc de l'onde systolique. Pour PAUL SAINTON l'hypertension des basedowiens s'expliquerait par le rôle que joue la surrénale par sa sécrétion adrénalinique dans le complexe de la maladie. Pour d'autres auteurs, MARCEL LABBÉ et AZERAD les hypertensions des hyperthyroïdiens seraient à la fois légères et discutables. Il ne leur paraît pas certain d'ailleurs qu'il y ait entre les deux phénomènes relation nette de cause à effet. C'est également l'opinion de MAY.

Il est probable cependant que l'hyperthyroïdie entre en jeu dans le mécanisme de sa production, mais ce rôle n'est pas le seul ; d'autres glandes endocrines interviennent probablement aussi et peut-être même des facteurs non endocriniens.

4° Hypertension et Pancréas :

La physiologie nous a montré l'existence d'hormones pancréatiques hypotensives. En clinique la déficience de cette sécrétion hormonale est-elle capable d'expliquer certaines hypertensions ?

Le diabète s'associe assez souvent avec l'hypertension et c'est à propos de cette concomitance que l'on peut discuter le rôle du pancréas. De plus dans le cours de l'hypertension et surtout pendant les crises paroxystiques on rencontre des glycosuries transitoires. Il semblerait donc que l'origine de cette hypertension réside dans l'insuffisance pancréatique. C'est l'opinion qui a été soutenue par M. ROCH de Genève. Aux journées médicales de Bruxelles 1935 cet auteur a parlé du rôle des glandes à sécrétion interne dans la pathogénie de l'hypertension artérielle. Il considère que l'association du diabète et de l'hypertension s'observe trop souvent en clinique pour qu'il n'y ait là que des coïncidences. Il est logique d'admettre, toujours d'après ROCH, que des lésions pancréatiques puissent provoquer l'un et l'autre syndrome. Mais l'observation clinique nous montre que ces symptômes ne s'influencent pas toujours réciproquement ; Dans le diabète juvénile l'hypertension n'a jamais été constatée ce qui constitue un argument pour l'absence d'un rapport direct entre ces deux affections. Le problème est donc délicat à résoudre.

On peut émettre l'hypothèse que le diabète prédispose à l'hypertension ou bien que le diabète, de même que l'hypertension sont l'effet d'une même cause. Il est plus vraisemblable

ble que l'antagonisme insuline, adrénaline joue ; La diminution de l'insuline favoriserait l'action hypertensive de l'adrénaline.

5° *Hypertension et glandes génitales :*

L'hypertension liée à un trouble dans le fonctionnement des glandes génitales ne nous retiendra pas longtemps. L'insuffisance testiculaire ne semble pas pouvoir, à elle seule, causer l'hypertension artérielle. Par contre l'insuffisance ovarienne en paraît capable ainsi que le montre la fréquente hypertension de la ménopause. Nous ne faisons que rappeler ces faits déjà étudiés dans le chapitre sur les hypo-ovaries.

CONCLUSION. -- L'hypertension relève donc dans beaucoup de cas d'une origine endocrinienne. Les perturbations observées ne sont généralement pas uniglandulaires ; elles ont une origine plus complexe, les glandes endocrines ayant entre elles des affinités et des rapports physiologiques qui s'intriquent, s'opposent ou se complètent. Il est la plupart du temps difficile d'assigner d'une façon précise la part qui revient à telle ou telle d'entre elles, d'autant plus que des causes d'origine nerveuse et humorale s'ajoutent le plus souvent à ces perturbations. Quoiqu'il en soit la théorie endocrinienne de certaines hypertensions peut être soutenue.

CHAPITRE III

Hypotension et glandes endocrines

Les glandes endocrines jouent un rôle certain dans l'étiologie de l'hypotension. Leur importance dans la genèse de certaines hypertensions nous laissait prévoir facilement ce fait. Les déviations fonctionnelles de telle ou telle glande peuvent se faire dans les deux sens et donner naissance par conséquent à des troubles opposés, dans le cas particulier, à de l'hypertension ou à de l'hypotension.

L'insuffisance surrénale aigüe ou chronique, s'accompagne d'une baisse des tensions maxima et minima. Mais ici l'origine surrénale de cette hypotension est facile à déterminer étant donné l'existence des autres symptômes, si typiques dans les deux cas.

Plus intéressante est l'hypotension des petits insuffisants surrénaux. Il s'agit de sujets fatigués, se plaignant d'une certaine difficulté à soutenir les efforts, maigrissants et chez lesquels la tension artérielle ne dépasse pas 10 ou 11 de maxima avec une minima de 6 à 7. Il faut penser à l'origine surrénale ; d'ailleurs les bons effets du traitement viennent confirmer cette étiologie.

Une hypotension artérielle constante s'observe chez des sujets éternellement fatigués, déprimés présentant de la friabilité et que SERGENT rapporte à une débilité surrénale acquise ou congénitale. Dans certaines familles en effet on retrouve à des générations successives ces sujets à déficience surrénale. Enfants, ces sujets restent maigres, pâles, hypotendus, se développent lentement ; adultes, ce sont des êtres déprimés, que fatigue le moindre travail.

L'insuffisance thyroïdienne est responsable de l'hypotension artérielle des myxœdémateux et des goitreux. D'ailleurs, expérimentalement la thyroïdectomie produit de l'hypotension chez le lapin. (PARISOT et JEANDELIZE). Elevée dans l'acromégalie la tension artérielle est abaissée au contraire dans les affections qui éliminent le fonctionnement de l'hypophyse. L'hypotension fait partie des signes de l'insuffisance thymique.

.. *Le foie et le rein* (ROGER) renferment de même des substances hypotensives.

Enfin l'hypotension essentielle, en dehors de toute affection cardiaque peut dépendre du thymus, de la thyroïde, de l'hypophyse et surtout des surrénales.

CHAPITRE IV

Rôle des glandes endocrines dans l'étiologie de certains troubles veineux

A l'état normal, les glandes endocrines maintiennent le tonus des parois veineuses et des valvules. Il n'est donc pas étonnant que leur dysfonctionnement puisse être à l'origine de certains troubles veineux. Nous avons vu le rôle qu'elles jouent dans l'état des capillaires veineux au cours de certains syndrômes vaso-moteurs des extrémités, aussi, nous contenterons-nous de signaler leur importance dans l'étiologie des varices.

L'intervention de la thyroïde est démontrée par la coexistence des varices, de périphlébite, d'hémorroïdes et de troubles d'instabilité thyroïdienne et par les bons effets du traitement thyroïdien.

L'apparition de varices après la puberté, au cours de la grossesse, à l'occasion de la ménopause, de la castration est en faveur d'une influence ovarienne.

Enfin pour GAUGIER le mauvais fonctionnement de l'hypophyse paraît tenir la première place à la base de la dia-

thèse variqueuse. Cet auteur classe les varices en deux grands groupes :

1°. — Les varices par dysfonctionnement permanent de l'hypophyse. C'est le cas des varices des acromégales ;

2°. — Les varices par mauvais fonctionnement temporaire de l'hypophyse qui comprend :

a) Les varices de la menstruation,

b) Les varices de la grossesse. Il y aurait neutralisation par le corps jaune de l'hormone hypophysaire d'où distension des fibres musculaires lisses des veines chez les sujets prédisposés, d'où varices.

La pathologie *confirme* donc la physiologie. Les varices peuvent se développer toutes les fois que les sécrétions glandulaires, ne maintiennent plus comme normalement le tonus des fibres musculaires lisses des vaisseaux.

CHAPITRE V

Les œdèmes endocriniens

Les glandes endocrines jouent toutes un rôle important dans le métabolisme de l'eau. Il n'est donc pas étonnant que certains œdèmes relèvent d'une étiologie endocrinienne. Le fait est important car la thérapeutique bénéficie toujours de ces notions étiologiques. Bien des œdèmes sont en effet capables de regresser sous l'influence d'un traitement rationnellement appliqué. Mais, comment ces œdèmes vont-ils se présenter en clinique ? Ils peuvent être :

I : Soit associés à un syndrome endocrinien déterminé,

II : Soit en apparence idiopathiques.

I. — *Œdèmes associés à un syndrome endocrinien déterminé.*

A) *Les œdèmes thyroïdiens* s'observent dans : a) Le myxoœdème, b) La maladie de BASEDOW.

a) *Le myxoœdème* : Nous ne reprendrons pas ici la description de l'œdème de l'insuffisant thyroïdien, puisque

nous l'avons faite dans un chapitre précédent ; mais il reste à dire un mot de sa pathogénie. L'action de la thyroïde est complexe. Elle agit sur le sang dont elle augmente le chlore, les protéines et l'eau ; elle agit sur les tissus dont elle diminue nettement la teneur en eau ; elle agit sur le système circulatoire. La rétention aqueuse tissulaire de l'hypothyroïdie peut être due à une lésion rénale ou au contraire, la diminution de la diurèse dans le même cas, peut s'expliquer par une rétention d'eau dans les tissus.

D'où les 2 théories tissulaire et rénale qui ont été soutenues pour expliquer l'action de l'hormone thyroïdienne sur le métabolisme de l'eau. Il est difficile de conclure à priori entre ces deux théories ; il est possible d'ailleurs que chacune ait une part de vérité.

b) *La maladie de Baselow* : Au cours de cette affection à symptomatologie typique il est rare d'observer des œdèmes, mis à part ceux d'origine rénale ou surtout cardiaque qui peuvent survenir à titre de complication. Toutefois on peut voir s'associer à ce syndrome un œdème fugace, circonscrit à la face, aux paupières ou aux articulations ; il s'agit alors d'un œdème actif, d'ordre vaso-moteur prenant le type de l'œdème de QUINCKE ou de l'hydarthrose périodique.

B) *Les œdèmes hypophysaires* : L'hypophyse semble jouer un rôle important dans le métabolisme de l'eau. Plusieurs ordres de faits le démontrent, ce sont : 1° des faits cliniques ; 2° des preuves thérapeutiques.

1° FAITS CLINIQUES. — a) *L'existence d'œdèmes d'origine hypophysaire*. Ces faits sont rares ; ils existent cependant comme le démontrent les observations suivantes :

STEINBERG trouva une gliomatose du lobe postérieur à l'autopsie d'un malade qui était porteur d'un œdème généralisé.

SIMIEN a observé 2 cas de tumeur hypophysaire avec œdème généralisé.

WALTER-KRAUS a rapporté 2 observations d'œdème généralisé sans aucune lésion rénale, mais avec troubles hypophysaires cliniquement et anatomiquement contrôlés.

Enfin PARHON a décrit en 1933 un syndrome qu'il a appelé hyperhydropexique ou hyperrétrohypophysaire caractérisé par de l'oligurie, de la diminution de la soif, une rétention exagérée de l'eau ingérée, un accroissement de la durée de résorption de la boule d'œdème.

b) A l'opposé de ces faits, il existe des syndrômes hypophysaires où l'altération fonctionnelle de la glande se produisant en sens opposé aboutit à une déshydratation extraordinaire des tissus c'est ce qui se passe dans la cachexie hypophysaire du type SIMMONDS.

2° Preuves thérapeutiques : Une thérapeutique intensive par la rétropituitrine a pu dans certains cas produire des œdèmes analogues à ceux que réalise spontanément l'hyperfonctionnement du lobe postérieur. C'est ainsi qu'en 1922 ROWNTREE a vu apparaître chez des malades, atteints de diabète insipide et traités par la rétropituitrine, devenus oliguriques, mais ayant continué à boire beaucoup, des symptômes qu'il rattache à « l'intoxication par l'eau » *Water-poisonning* » de LARSON-WEIR et ROWNTREE ; syndrome caractérisé par des œdèmes, des nausées, de la céphalée et des crampes.

ETIENNE et GIRARD, chez une brightique œdémateuse, ont produit par la post-hypophyse une anurie complète avec augmentation de poids.

Ces faits n'ont-ils pas la valeur d'une véritable expérience ? Mais comment se produisent ces œdèmes ? Nous sommes ici presque dans le domaine des hypothèses : s'agit-il de rétention chlorée tissulaire ? de vaso-constriction capillaire, de modifications du Ph. tissulaire ou sanguin ? Le

mécanisme de l'imbibition tissulaire ne peut être encore précisé.

C) *Les œdèmes hépatiques* : Les œdèmes sont fréquents au cours des cirrhoses et peuvent s'observer au cours d'autres affections hépatiques telles que, le cancer du foie, l'ictère catharral (GATE, BARRAL et AUBAGNIER). Il apparaît en général après l'ascite mais peut cependant la précéder.

Ces œdèmes ont d'abord été attribués à la compression de la veine cave ou de la veine porte. En réalité de nombreux faits tels que l'existence de compression veineuse sans œdème, de cirrhoses atrophiques anascitiques, l'augmentation de la diurèse par les injections d'extrait hépatique, permettent d'attribuer aux œdèmes hépatiques et à l'ascite une origine dyscrasique.

D) *Les œdèmes chez les diabétiques* : Ils peuvent s'observer :

1°) *En dehors de tout traitement insulinién* ; ils sont alors dûs soit à la cachexie ; soit à des lésions rénales, cardiaques ou hépatiques associées ; soit à la rétention de l'ion na après un traitement bicarbonaté.

2° *Au cours d'un traitement insulinién* : Ces œdèmes dûs à l'insuline sont plus intéressants. Les premières observations d'œdèmes survenus chez les diabétiques traités furent rapportées en 1923 par BLUM et SCHWAAB. En 1924 WIDAL, ABRAMI, WEILL et LAUDAT signalent le même fait. Plus tard on essaie d'élucider le mécanisme pathogénique de ces œdèmes.

Certains d'entre eux s'expliquent par un phénomène d'anaphylaxie. Dans ce cas l'œdème est associé aux autres symptômes de la crise anaphylactique, l'urticaire en particulier, comme cela se produisit chez le malade de Maurice RAYNAUD et LACROIX.

Les autres sont dûs à l'action directe de l'insuline qui favorise l'œdème en diminuant la pression osmotique des protéines et en favorisant la rétention de l'ion na dans les tissus.

E) *Les œdèmes surrénaux* : Les œdèmes ne s'observent pas en clinique dans les syndrômes surrénaux mais on peut voir survenir un œdème aigu du poumon à la suite d'une injection un peu brutale d'adrénaline. Celui-ci est, probablement dû à l'action vaso-motrice de l'adrénaline dans la petite circulation.

F) *Les œdèmes ovariens* : Nous ne faisons que rappeler leur existence puisque nous les avons étudiés dans un chapitre précédent.

II. — ŒDÈMES EN APPARENCE IDIOPATHIQUES.

A) *L'œdème de QUINCKE* ou urticaire géante est dû à l'infiltration œdémateuse du tissu cellulaire sous-cutané et du derme. La coloration de la peau n'est pas sensiblement modifiée, elle est cependant un peu rouge. Il y a un certain degré de tension et du prurit. Les muqueuses peuvent être atteintes. Ces phénomènes sont mobiles, évoluent rapidement. La maladie de QUINCKE s'apparente à l'urticaire banale.

Cette affection est habituellement rattachée à l'anaphylaxie, mais elle évolue le plus souvent sur un terrain dysendocrinien.

L'hypothyroïdie légère, ou même l'hyperthyroïdie peuvent constituer cet élément endocrinien de fond. KICK a signalé l'œdème de QUINCKE dans le myxœdème ; SATTler dans le syndrome de BASEDOW ; LÉOPOLD LÉVI et ROTsCHILD dans l'instabilité thyroïdienne ; MAY dans les hypothyroïdies légères.

L'insuffisance hépatique est assez fréquente dans l'urticaire. MUSSIO FOURNIER et SÉNANE ont rapporté une observation d'œdème de QUINCKE et d'asthme coexistant avec un kyste hydatique du foie.

HARTENBERG rapporte en 1927 un cas d'angiocrinose à prédominance d'œdème de QUINCKE dans lequel le traitement surrénalien fut efficace, aussi a-t-on pensé à l'insuffisance medullo-surrénale.

B) Le trophœdème chronique de MEIGE est un œdème dur, élastique, segmentaire, il a été rattaché par HERTOGHE à des altérations thyroïdiennes, MONIZ le fait dépendre des glandes sexuelles et des glandes endocriniennes synergiques chez une jeune fille dysménorrhéique ; et, fait intéressant, l'examen capillaroscopique pratiqué par ces auteurs montra une dilatation capillaro veineuse intense s'exagérant jusqu'à l'hémorragie.

MARINESCO et B. BRUCH rapportent un cas de trophœdème chronique.

C) *L'œdème chronique héréditaire des extrémités* ou maladie de MILROY pourrait être d'origine endocrinienne. MAC GUIRE et ZECH viennent d'en publier un cas où la selle turcique était élargie et les organes génitaux atrophiés.

D) *La maladie de DERCUM* ou adipose douloureuse est précédée d'un stade d'œdème et dans le cours de la maladie, on peut observer des œdèmes localisés.

Quatre fois sur cinq on a trouvé des lésions anatomiques thyroïdiennes et hypophysaires (DERCUM et MAC CARTHY) ; certains auteurs ont observé aussi chez les malades, des signes cliniques hypophysaires (DELUQ et ALAUX, GUILLAIN et ALQUIER).

L'ovaire a été incriminé par SICARD et BERCOVITCH qui ont vu se développer un syndrome de DERCUM chez 3 femmes ovariectomisées.

CHAPITRE VI

Les facteurs endocriniens dans le syndrome de Raynaud

La gangrène symétrique des extrémités, ou maladie de RAYNAUD décrite par cet auteur dans sa thèse de 1862 est caractérisée par la localisation strictement distale de troubles circulatoires, habituellement bilatéraux et plus ou moins symétriques. L'évolution de cette affection est intermittente, elle se fait sous forme de crises paroxystiques dont la répétition réalise les trois phrases successives de syncope, d'asphyxie et de gangrène localisée. Au moment des accès on observe une série de symptômes en rapport avec un rétrécissement temporaire du calibre des artères du membre : Baisse de l'indice oscillométrique, de la pression artériolaire, contraction des artérioles visible à l'examen capillaroscopique.

Ce syndrome relève d'étiologies multiples de façon indiscutable ; Les facteurs endocriniens ne représentent donc pas un pathogénie univoque ; Leur importance est grande cependant dans cette catégorie de maladie de RAYNAUD désignée sous le nom d'idiopathique par certains auteurs

ou plus justement de maladie de RAYNAUD d'apparence primitive. C'est qu'en effet l'élément endocrinien n'apparaît pas de prime abord avec toute son importance, il mérite d'être recherché ; Nous allons nous attacher à analyser les éléments qui nous permettront de découvrir l'origine endocrinienne de ce syndrome et d'établir une thérapeutique étiologique seule efficace.

Syndrome de RAYNAUD et hypophyse.

L'origine hypophysaire possible de certains syndromes de RAYNAUD s'étaye sur des notions physiologiques, cliniques, thérapeutiques.

Preuves physiologiques : Nous ne ferons que rappeler les notions que nous avons étudiées dans un précédent chapitre. LÉVY et ROTHSCHILD ont vu le rôle essentiel joué par l'hypophyse dans les crises vaso-motrices qu'ils appellent angio-crinienues. L'expérimentation a montré le rôle vaso-constricteur des extraits de lobe postérieur. Dans cet extrait on sait qu'une hormone à action vasculaire a été isolée : la vasopressine.

La méthode anatomo clinique met en évidence l'importance des troubles de la vaso-motricité dans les lésions de l'hypophyso-tuber. Les syndromes de RAYNAUD consécutifs à des lésions hypophysaires nettes sont assez rares. Cependant il existe à coup sur des troubles vaso-moteurs secondaires à des lésions diencéphalo-hypophysaires d'origine traumatique. ROUSSY et MOSINGER en rapportent 3 cas à la revue neurologique de février 1932. Ces faits ne démontrent pas d'une façon absolue le rôle de l'hypophyso-tuber dans l'étiologie du syndrome de RAYNAUD, ils apportent cependant la preuve d'un rôle vaso-moteur indiscutable. Ajoutés aux autres éléments soit cliniques soit thérapeutiques ils militent en faveur d'une pathogénie hypophysaire de ce syndrome.

Preuves cliniques : Les observations typiques de maladie de RAYNAUD associées à des signes hypophysaires sont rares. PRIZBRAM cite cependant un malade âgé de 42 ans atteint de syncopes des extrémités, chez lequel il n'existait aucun signe clinique de la série hypophysaire, mais où la radiographie a démontré la présence d'un élargissement de la selle turcique. Dans le cas rapporté par NALDO NICOLIS il n'existait aucun signe d'hypertension intracrânienne, il n'y avait pas de déformation acromégallique mais la radiographie montra la présence d'une selle turcique très agrandie, à la fois plus profonde et plus large que normalement. En 1902 ROUX vit associé à une maladie de RAYNAUD, de la sclérodermie et l'examen histologique montra l'existence de lésions hémorragiques et de lésions dégénératives des cellules de la glande pituitaire.

On peut trouver également l'association de crises syncopales à un syndrome hypophysaire déterminé.

L'acromégallie peut s'accompagner de maladie de RAYNAUD. Le malade dont l'observation est donnée par CHWOSTECK présentait, outre son acromégallie, un syndrome de RAYNAUD et des crises d'hémoglobinurie paroxystique. Ludo van BOGAERT et DELBEKE rapportent, en 1925, dans le journal de neurologie et de psychiatrie d'Anvers un cas d'acromégallie et de syndrome de RAYNAUD. ROGER et AUDIER ont vu apparaître ce syndrome chez un de leur malade au fur et à mesure que se développait son acromégallie. Henri ROGER, Ch. MATTÉI et J. ODDO rapportent le cas d'une malade de 33 ans atteinte d'acromégallie avec, entre autre signe, un agrandissement de la selle turcique et de l'hémianopsie. L'évolution s'est compliquée d'un diabète avec polyurie et de crises syncopales des extrémités.

La gangrène des extrémités peut coexister avec le diabète insipide. ROGER et AUDIER en ont observé un exemple des plus caractéristiques. Il s'agit d'un diabète insipide survenu à l'âge adulte et datant d'une dizaine d'années, associé à

un syndrome de RAYNAUD chez un sujet à BORDET-WASSERMANN positif dans le sang. Les prises nasales d'extrait hypophysaire ont d'abord amélioré la polyurie et le syndrome de RAYNAUD, puis elles ont amené leur guérison. Les auteurs concluent que les relations entre la lésion et le dysfonctionnement hypophyso-tubérien, qui sont à l'origine du diabète insipide et l'évolution du syndrome de Raynaud leur paraissent évidentes ; les deux affections, disent-ils ont débuté en même temps, ont évolué parallèlement. Les périodes où le diabète était très marqué s'accompagnaient de fréquentes syncopes locales et, par contre, l'amélioration du diabète par l'extrait hypophysaire a coïncidé avec la disparition de ces mêmes crises angiospastiques.

Enfin FONTAINE, dans sa thèse (Toulouse 1912) cite un cas d'asphyxie symétrique paroxystique non précédé de syncopes locales et non douloureux, survenu chez une malade atteinte d'un syndrome adiposo génital.

Preuves thérapeutiques. — Les résultats thérapeutiques sont en général satisfaisants toutes les fois où l'on soupçonne l'origine hypophysaire d'un syndrome de Raynaud. L'opothérapie réalisée par voie nasale, en injection, ou per os, amène la plupart du temps une sédation importante des crises syncopales. La radiothérapie a eu, seule, quelque effet chez le malade de Van BOGAERT et DELBEKE.

Syndrome de Raynaud et ovaire. — Dans beaucoup d'observations il existe un trouble des fonctions ovariennes. RAYNAUD avait, le premier, remarqué la fréquence des troubles menstruels chez les femmes atteintes de gangrène symétrique des extrémités. « La seule cause occasionnelle, dit-il a paru plusieurs fois, chez les femmes, consister dans la suppression des règles et, comme contre-épreuve, nous avons vu aussi une amélioration notable ou même la guérison complète coïncider avec le rétablissement de cette

fonction ». D'ailleurs, l'observation ancienne de BOISSEAU, 1832, qui avait décrit, sous le nom de cyanose utérine, l'asphyxie locale des extrémités, les observations ultérieures de Maurice RAYNAUD, Elie GINTRAC, justifient l'importance du facteur ovarien. Par la suite, les auteurs ont multiplié les observations dans lesquelles cette étiologie est invoquée. Nous apporterons à l'appui de ce que nous avançons, des preuves cliniques et thérapeutiques.

Les preuves cliniques sont représentées par l'association de ce syndrome à des troubles ovariens. Tout d'abord, remarquons que l'insuffisance ovarienne est parmi les altérations sécrétoires de cette glande, la seule à l'origine du syndrome de Raynaud. Les hyperménorrhées ne favorisent pas le développement de la gangrène symétrique. D'autre part la liaison entre l'hypoovarie et la maladie de Raynaud est démontrée par la marche souvent parallèle de ces deux affections. Tantôt la diminution ou la disparition des règles, due à la ménopause ou à une grossesse, précèdent l'apparition des phénomènes circulatoires ou une exacerbation des symptômes ; tantôt l'amélioration ou la disparition de ces symptômes survient après l'apparition de la menstruation, la réapparition des règles. L'observation rapportée par FONTAINE dans sa thèse illustre bien ces faits : la malade voit disparaître ses règles à 40 ans ; trois mois après apparaissent des signes traduisant l'insuffisance ovarienne sous forme de bouffées de chaleur et de modifications du caractère. Neuf mois après la ménopause se produit une syncope du gros orteil gauche. La médication ovarienne arrête les phénomènes d'hypoovarie en même temps que disparaissent les phénomènes vaso-moteurs du syndrome de Raynaud.

En effet, le traitement opothérapique entraîne souvent une amélioration considérable des phénomènes syncopaux des extrémités. Signalons que l'on a pu voir disparaître un syndrome de Raynaud après ovariectomie : cela est rare

et en contradiction avec ce que l'on observe habituellement. D'ailleurs, dans ces cas, il s'agissait plutôt d'une gêne circulatoire au niveau des doigts, que d'un syndrome de Raynaud véritable.

Le syndrome de Raynaud serait donc dû, dans certains cas, à un trouble ovarien. Ce dernier joue, en effet, comme nous l'avons vu, un rôle important dans l'apparition et la marche de la maladie. L'amélioration spontanée ou thérapeutique du premier est souvent suivie d'une disparition du syndrome de Raynaud.

Syndrôme de Raynaud et autres troubles endocriniens.

— Les troubles des autres glandes à sécrétion interne ont été également invoqués dans certains cas ; nous les rassemblons dans le même chapitre, car ils ne présentent pas la fréquence de ceux précédemment étudiés.

Le corps thyroïde a été incriminé, mais ici il est curieux de constater que l'on ne peut pas, comme pour l'hypophyse ou l'ovaire, fixer le sens de l'altération qui entraîne l'apparition du syndrome de Raynaud. Pour l'hypophyse, c'est l'hyperfonctionnement qui entre surtout en jeu ; pour l'ovaire, c'est l'insuffisance ovarienne qui est le plus souvent invoqué. Ici l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie, se retrouvent avec la même fréquence ; on a même cité des observations où une gangrène symétrique des extrémités était liée à une disthyroïdie. Ces modalités différentes entre hypophyse et ovaire d'une part, corps thyroïde de l'autre, trouvent peut-être leur explication dans un mécanisme pathogénique différent ; nous essaierons d'étudier ces faits dans un chapitre ultérieur. Quoi qu'il en soit, un certain nombre d'observations viennent confirmer une étiologie thyroïdienne du syndrome de Raynaud. En 1879, James Scott présentait une malade atteinte depuis vingt ans d'un syndrome de Raynaud compliqué, depuis trois ans, d'une sclérodactylie, puis de sclérodermie à marche extensive et

à l'autopsie de laquelle on constata l'absence de corps thyroïde. MOBIUS cite une association de maladie de Raynaud à un goître avec quelques symptômes de Basedow ; PIAZZA signale cette affection au cours d'un goître exophtalmique. Dans les observations de VOIVENEL et FONTAINE, rapportées au XX^e Congrès des médecins aliénistes et neurologistes (1910), la maladie de Raynaud coïncidait, dans deux cas, avec une hyperthyroïdie, dans quatre cas avec une hypothyroïdie. Des constatations analogues ont été faites en Argentine par UADONDO, et cet auteur signale, de plus, l'association de cette maladie au goître exophtalmique. L. LÉVI signale l'association avec l'hypothyroïdie. Enfin il faut encore retenir le rôle possible joué par les *surrénales* dans certains cas. Dans les observations de TOUCHARD, de BUDDE (1872) il y avait coïncidence avec un syndrome addisonnien ; PETGES et BONNIN rapportent deux cas analogues ; Jean HERTZ en cite une observation. Enfin UADONDO constata que la maladie de Raynaud était souvent associée au syndrome addisonnien.

Tous ces faits sont donc en faveur d'une origine endocrinienne de certains syndromes de Raynaud. Le mécanisme pathogénique doit être différent, suivant les cas ; c'est une question que nous envisagerons plus tard ; quoi qu'il en soit, qu'il s'agisse d'une action directe hormonale sur les vaisseaux, qu'il s'agisse de modifications du tonus sympathique, les troubles endocriniens, comme le démontrent les constatations anatomiques, cliniques, thérapeutiques ont une très grande importance dans l'étiologie de ces crises de spasmes vasculaires périphériques.

CHAPITRE VII

Les facteurs endocriniens dans l'érythromélalgie

Une autre maladie voisine du syndrome de Raynaud, l'érythromélalgie, pourrait être sous la dépendance de troubles endocriniens. Cette affection est caractérisée par des douleurs siégeant aux extrémités, surtout inférieures. Il s'agit le plus souvent de sensations pénibles, d'impressions de brûlures exacerbées par la chaleur et la station debout. En même temps que cette crise douloureuse, les téguments prennent une couleur rouge variant de la coloration rosée de teinte saumonée, au rouge franc, puis au rouge pourpre écarlate. Le gonflement, au bout de quelques crises, finit par apparaître, c'est un œdème dur dans lequel le doigt ne laisse pas de godet par la pression.

L'étiologie endocrinienne de ce syndrome est vraisemblable, mais, ici, les documents sont rares.

Les troubles ovariens sont ceux que l'on trouve le plus souvent à l'origine de l'érythromélalgie, comme l'ont montré WEIR-MITCHELL, GRAVES et L. LÉVI. L'ovariectomie a été incriminée par COLLIER et LAIGNEL-LAVASTINE.

Dans le cas d'ENGELEN, l'érythromélgie s'est installée en même temps qu'un syndrome de Basedow. LANGRAF l'a observée dans le myxœdème.

MOLEEN, GERSON et CHATELLIER ont obtenu la guérison de l'érythromélgie par l'ingestion d'extrait de glande surrénale ou par injections d'adrénaline, aussi, a-t-on incriminé l'insuffisance surrénale. Mais, étant donné l'action vaso-constrictive de ces produits, on conçoit aisément qu'ils puissent agir sur ce syndrome de vaso-dilatation par leur seul pouvoir pharmacodynamique ; la théorie surrénalienne ne peut donc être avancée sur ces seules bases thérapeutiques.

CHAPITRE VIII

Acrocyanoses et glandes endocrines

L'acrocyanose, décrite pour la première fois sous ce nom par CROCQ, en 1896, et par CASSIRER sous le nom d'acroasphyxie, est caractérisée cliniquement par une teinte bleuâtre des téguments, symétrique, indolore, localisée aux mains et à la partie inférieure de la jambe. C'est une affection chronique apparaissant à la puberté, chez les femmes surtout.

Des rapports entre l'acrocyanose et le système endocrinien existent indiscutablement. Dans quelle mesure l'apparition de l'acrocyanose est-elle sous la dépendance d'une perturbation glandulaire? c'est un point difficile à préciser. On ne peut pas cependant ne pas être frappé par une série de faits qui plaident en faveur de l'origine endocrinienne de cette affection.

Nous allons voir successivement le rôle joué par les diverses glandes endocrines.

1° Acrocyanose et troubles ovariens.

Les troubles ovariens sont de beaucoup les troubles glandulaires les plus fréquemment associés à l'acrocyanose.

Maurice RAYNAUD insistait déjà sur l'importance de ce facteur. En 1832, BOISSEAU avait rapporté un cas de cyanose utérine ; MARANON, de 1917 à 1922, souligne l'importance des troubles ovariens dans l'acrocyanose, dont il reprend la description sous le nom de main et de jambe hypogénitales. VILLARET, SAINT-GIRONS et GRELLETY-BOISVEL décrivent et rapportent à la Société médicale des Hôpitaux, en 1921, un syndrome caractérisé par l'association d'insuffisance ovarienne, d'acrocyanose et d'augmentation de la tension veineuse. D'après ces auteurs c'est l'insuffisance ovarienne qui conditionne l'acrocyanose et l'hypertension veineuse (hypertension veineuse active de l'insuffisance ovarienne). LAYANI dans sa thèse rapporte 16 cas d'acrocyanose et, sur 16 malades, une seule présente des règles régulières et normales ; il pose en règle qu'il n'y a presque pas d'acrocyanose fonctionnelle sans troubles ovariens.

Ces signes d'insuffisance ovarienne sont faciles à mettre en évidence par le seul interrogatoire de la malade. Le cycle menstruel a perdu sa régularité normale ; Il y a des retards parfois très marqués pouvant aller jusqu'à dix, quinze jours ; des interruptions de plusieurs mois. Le deuxième caractère important est le peu d'abondance des règles et leur brièveté.

Plus rarement on se trouve en présence de ménorrhagies ; Les règles peuvent être douloureuses mais c'est là un caractère accessoire.

MAY et LAYANI n'ont pas trouvé de parallélisme absolu entre les troubles ovariens et la cyanose ; « Celle-ci, disent-ils, ne subit aucune modification au moment des règles. Par ailleurs on peut voir la fonction menstruelle se régulariser, soit à la suite d'un traitement opothérapique, soit par les progrès de l'âge, car les irrégularités semblent surtout fréquentes dans les premières années de la formation ; Et pourtant la cyanose des extrémités ne s'améliore pas d'une façon parallèle. Une seule de nos malades, âgée de 35 ans,

voyait ses troubles menstruels s'exagérer pendant la saison froide, en même temps que son acrocyanose, et le traitement ovarien améliora les deux manifestations ; mais un tel cas représente une exception rarissime. »

2° *Acrocyanose et troubles hypophysaires :*

L'hypophyse joue certainement un grand rôle sur lequel les auteurs ont insisté dans ces dernières années. L'insuffisance hypophysaire avait été signalée par PENDE et LEREBoullet, mise en évidence par HUTINEL et MAILLET. Le rôle physiologique dévolu à l'hypophyse dans le maintien du tonus des capillaires laisse penser en effet que des symptômes hypophysaires doivent pouvoir être observés dans les acrocyanoses et, de fait, on les rencontre avec assez de fréquence.

a) Envisageons tout d'abord les arguments physiologiques et leur valeur.

Les résultats donnés par l'exploration capillaro veineuse sont en faveur d'un rôle endocrinien hypophysaire dans l'étiologie des acrocyanoses. Si la tension artérielle est normale, l'examen capillaroscopique montre un plexus veineux sous papillaire dilaté à l'extrême. Cette augmentation du diamètre de ces vaisseaux a été signalée par Boas, KISTIAKOWSKY, KREINDLER, ELIAS et d'autres auteurs encore. La dilatation porte surtout sur la branche veineuse. Le courant sanguin est ralenti, la pression capillaire basse. Il y a donc hypotonie des capillaires dans l'acrocyanose. Or nous avons vu que l'extrait du lobe postérieur d'hypophyse jouait un rôle très important dans le maintien du tonus des capillaires. Il est donc logique d'admettre que l'insuffisance de cette glande favorisera le développement de l'acrocyanose.

b) Arguments cliniques. L'association de symptômes hypophysaires et d'acrocyanose n'est pas rare comme nous allons le voir maintenant.

Les acrocyanotiques ont souvent des extrémités du type acromégaloïde c'est-à-dire augmentées de volume dans le sens de la largeur surtout ; les mains sont étalées, en battoir ; De même les pieds présentent des dimensions exagérées pour l'âge du sujet. Ce sont ces cas désignés par CASIRER sous le nom de « acrocyanoses hypertrophiques »

L'acrocyanose s'observe également chez les sujets du type gigantoïde. Il s'agit de sujets jeunes, des garçons en général, d'une taille bien supérieure à celle de leur âge, aux membres grêles, réalisant le type décrit par V. HUTINEL sous le nom de « dystrophie des adolescents ».

Chez les femmes le type ante hypophysaire de l'acrocyanose s'observe plus rarement. Chez elles l'acrocyanose est plutôt associée à une infiltration des téguments des membres inférieurs et aux autres signes de l'adipocyanose (keratose pileaire, tendance aux ecchymoses, refroidissement des extrémités, troubles de la fonction menstruelle). Cet état paraît se rapprocher pour MARANON, MAY et LAYANI moins du myxœdème que du syndrome adiposo génital, dont il pourrait constituer une forme atténuée pour ces derniers auteurs.

c) Arguments expérimentaux. Ils sont pour ainsi dire inexistants. L'interférométrie a toujours mis en cause la post hypophyse dans les recherches qui ont été faites dans des cas d'acrocyanose. Ces résultats doivent donc être soumis à une critique sérieuse et n'être acceptés que sous réserves.

Néanmoins l'hypophyse doit jouer un rôle dans certaines formes d'acrocyanoses. Ceci s'explique d'ailleurs parfaitement par l'importance jouée par cette glande au moment de la puberté. Elle assure la fonction de croissance, con-

trôle le métabolisme des graisses et des hydrates de carbone ; Elle a un pouvoir vaso-constricteur, elle augmenterait le tonus des fibres lisses ; Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que l'altération de ses fonctions intervienne pour une part dans l'apparition de l'acrocyanose.

3° *Acrocyanose et troubles thyroïdiens.*

C'est surtout l'insuffisance thyroïdienne que l'on trouve dans les acrocyanoses ; Les signes d'hyperthyroïdie sont rares.

En 1908 VINCENT rapportait à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris une observation d'acrocyanose avec insuffisance thyroïdienne. LÉVY et ROTSCILD soulignent l'importance de la glande thyroïde dans la genèse de l'acrocyanose. Dès 1909 LÉVY imaginait « juxtaposé » au système nerveux central, un système nerveux dont les fibres sensibles, motrices et trophiques pourraient être troublées par le mauvais fonctionnement des glandes endocrines ». « Or cet appareil, dit LAYANI dans sa thèse, est précisément le système sympathique dont la défaillance entraîne l'hypotonie du système vaso-moteur ».

Les signes traduisant l'existence d'une insuffisance thyroïdienne légère sont ceux qui constituent le syndrome d'HERTOG : rhereté du sourcil, hypertrophie du corps thyroïde, frilosité, apathie.

L'importance de ces signes thyroïdiens est d'ailleurs appréciée de façon variable suivant les auteurs : E. THOMAS sur 52 cas d'acrocyanose relève 41 fois des stigmates d'hypothyroïdie ; A l'opposé MAY et LAYANI n'ont trouvé des signes d'insuffisance thyroïdienne que dans un nombre infime de cas, 15 % seulement.

Enfin la recherche du métabolisme basal devra être pratiquée ; Le métabolisme de base est constamment abaissé dans l'acrocyanose. Pour pouvoir mettre en cause un déficit

thyroïdien il faudra donc que cet abaissement coïncide avec des signes cliniques d'hypothyroïdie.

L'association avec l'hyperthyroïdie est rare comme nous l'avons déjà dit ; Elle s'observe cependant comme le démontre l'observation rapportée par MM. FERRABOUC et A. JUDE à la Société de Médecine Militaire Française (14 février 1935). Il s'agit d'un homme de 33 ans présentant l'association de ces deux syndrômes. L'acrocyanose apparut la première, mais les auteurs la rattachent malgré tout aux troubles endocriniens qui devaient déjà exister mais à l'état latent.

4° Acrocyanose et surrénales :

Les acrocyanoses ne s'accompagnent pour ainsi dire jamais de signes d'insuffisance surrénale. Il n'y a donc pas lieu de retenir la théorie surrénale de l'acrocyanose soutenue par FERRANINI et MARTINET.

CHAPITRE IX

Erythrocyanose sus malléolaire et glandes endocrines

L'érythrocyanose sus malléolaire ou adipo cyanose est une affection très voisine de l'acrocyanose aussi bien du point de vue clinique que pathogénique.

La jambe est augmentée de volume depuis la région malléolaire jusqu'à mi-jambe. La pression détermine une zone blanche mais sans godet persistant comme dans l'œdème vrai. Au début la peau est érythrosique, soit en placards soit en nappe formant une véritable manchette ; puis apparaît la cyanose. La station debout met en évidence dans les zones violacées les taches érythrosiques.

La différence essentielle entre l'acrocyanose et l'érythrocyanose réside donc dans l'existence d'une infiltration cellulitique surajoutée. Dans la région sus malléolaire il existe en effet une large couche de tissu cellulaire lâche, absente à la main, qui, sous l'effet des troubles circulatoires, de la situation déclive va s'enflammer, s'épaissir, s'indurer pour aboutir à la cellulite.

C'est donc une particularité anatomique qui explique la différenciation faite entre acrocyanose et érythrocyanose ;

Ce sont des modalités différentes du même trouble circulatoire ; Les mêmes processus endocrino vasculaires conditionnent dans l'un et l'autre cas les placards de cyanose. Nous allons en effet retrouver ici des signes traduisant telle ou telle déficience hormonale.

1° Erythrocyanose et troubles ovariens :

Cette association est manifeste. Les sujets atteints d'adipo cyanose sont des femmes le plus souvent jeunes filles accusant des troubles ovariens. Les règles sont peu abondantes, douloureuses, souvent irrégulières. L'aspect général de ces malades est de deux types : grasses, empa-tées, flasques, lymphatiques, indolentes dans certains cas, elles sont quelquefois au contraire minces, longilignes, à peau moins coloré que celle des précédentes : ce sont les deux types décrits sous les noms respectifs de type adiposo génital et type maigre.

La relation de ce syndrome avec l'ovaire est encore démontrée par son apparition possible à l'âge de la ménopause. André THOMAS rapporte dans la presse médicale (1934) un cas d'érythrocyanose sus malléolaire unilatérale et admet pour l'expliquer l'intervention de désordres endocriniens d'ordre ovarien bien que la disparition des règles l'ait devancé depuis plusieurs années ; La malade se plaignait de bouffées de chaleur, de transpirations abondantes. Ces désordres endocriniens, conclue l'auteur, jouent un rôle à coup sûr puisqu'ils sont importants dans l'apparition de l'érythrocyanose des jeunes filles au point qu'on l'a désignée sous le nom d'angioneurose dysovarique.

2° Erythrocyanose et autres troubles endocriniens :

Les autres dysfonctionnement glandulaires observés dans l'adipocyanose ne sont pas différents de ceux de l'acro-cyanose. Le déficit hormonal thyroïdien ou hypophysaire

associé à cette affection se traduit par les mêmes signes, aussi nous contenterons nous de signaler que L. LÉVI et Mlle HIRSCH admettent que cette affection relève fréquemment de l'insuffisance thyroïdienne.

CHAPITRE X

Les facteurs endocriniens dans l'érythème pernio

L'érythème pernio, encore connu sous le nom d'engelure est une affection des extrémités, se manifestant l'hiver, sous l'influence du froid. A peine visible à son début, l'engelure se révèle par des démangeaisons permanentes ou survenant par crises. Si le froid persiste le prurit s'accompagne de sensations douloureuses, de cuissons surtout. La petite plaque légèrement érythémateuse au début devient de plus en plus foncée. Plusieurs surfaces arrondies peuvent alors confluer en placards polycycliques, œdémateux, violacés avec un épiderme tendu, douloureux à la pression.

A ce premier degré d'érythème succède le second degré d'ulcération ; l'épiderme éclate, saigne ; le tout s'accompagne de douleurs vives, permanentes et d'une impotence fonctionnelle marquée.

Ces engelures finissent par cicatriser en laissant de petites mutilations et quelquefois aussi des troubles de la sensibilité, des troubles trophiques et vaso-moteurs.

Cette affection des extrémités est comme les précédentes le témoignage local d'un trouble endocrinien. En effet, c'est chez les individus aux extrémités habituellement froides, moites, cyanosées parfois empatées et comme lardacées chroniquement que les engelures prennent leur plus grand développement. Or nous avons vu dans les précédents chapitres que les dysfonctionnements glandulaires étaient fréquents chez cette catégorie de malades. D'ailleurs dans la plupart des cas ces troubles endocriniens s'objectivent de façon plus patente encore.

Les troubles ovariens sont très souvent associés à l'érythème pernio : Les engelures apparaissent chez des fillettes florides mais en mal de puberté ou chez des femmes mal réglées,

Chez l'homme les engelures s'observent aussi. Les sujets qui en sont atteints sont frileux et retractés sur eux-mêmes, à peau fine, à système pileux rare, à habitus en somme partiellement féminin et le fond de cet état endocrinien est en relation étroite avec une insuffisance thyroïdienne plus ou moins prononcée.

Chez les jeunes sujets, à l'âge de la puberté, c'est un mélange d'hypothyroïdisme, d'hypogénitalisme avec déficit fréquent de l'hypophyse qui en sont l'origine.

Les engelures se développent donc sur un terrain particulier fait d'insuffisance ovarienne surtout, mais aussi thyroïdienne et hypophysaire. L'évolution d'ailleurs vient à l'appui de cette thèse puisque on voit souvent, après la période d'instabilité pubérale, les engelures disparaître sous l'influence du rétablissement harmonieux de l'équilibre hormonal.

CHAPITRE XI

Acroparesthésies et glandes endocrines

On désigne sous le nom d'acroparesthésies un syndrome sensitif des extrémités caractérisé moins par de véritables douleurs que par des sensations anormales et mal définissables ou dominant l'engourdissement et les fourmillements. (Etienne May) Ce trouble est d'intensité variable ; inodéré en général il peut prendre dans certains cas le caractère de douleurs lancinantes et entraîner une gêne considérable. Au moment des accès les régions atteintes présentent des troubles de la sensibilité tactile, de la diminution de la sensibilité à la piquûre, au chaud et au froid. Les mains deviennent froides, les doigts blancs. La motricité reste bonne, toutefois les malades accusent une certaine maladresse, de la difficulté à accomplir des travaux délicats. Pendant ces crises on n'a pas observé de modification du pouls radial, bien que ce syndrome paraisse causé par un spasme artériel.

Les causes de ce syndrome sont encore inconnues et cependant les observations rapportées semblent montrer

qu'il existe quelque rapport entre ces troubles périphériques et le système endocrine.

Acroparesthésies et troubles ovariens : Un point à tout d'abord frappé tous les observateurs, c'est la prédominance féminine de l'affection. D'après FRANKL-HOCHWART, COLLIN, CASSIRER les femmes seraient atteintes dans la proportion de 80 à 90 %. Les professions qui maintiennent les mains au contact de l'eau sont certes plus fréquentes chez la femme, elles ne suffisent certainement pas à expliquer cette disproportion. Le cycle génital féminin semble devoir être incriminé.

En effet les acroparesthésies se présentent fréquemment comme complication de la ménopause naturelle ou artificielle. CASSIRER rapporte 6 observations de cette affection survenues après castration chirurgicale. Etienne MAY cite plusieurs cas apparus après ovariectomie, soit après la disparition des règles survenue à l'âge de la ménopause.

Acroparesthésies et surrénale : A. HANNS a observé un cas d'acroparesthésie qui paraissait lié de façon évidente à une maladie d'ADDISON. Quatre mois après le début de cette insuffisance surrénale le malade remarqua que ses doigts devenaient blancs, insensibles et froids quand il plongeait ses mains dans l'eau froide pour faire sa toilette. Ils redevenaient chauds au bout d'un quart d'heure seulement ; en même temps, la coloration blanche faisait place, tout à coup, à une coloration rouge foncé. Pendant la crise l'auteur observa une diminution des oscillations artérielles au poignet et même au bras. Les phénomènes de vasoconstriction étaient donc indubitables dans ce cas. HANNS conclut qu'il existait donc des phénomènes d'acroparesthésie typiques liés à l'existence d'une maladie d'ADDISON vu leur coïncidence d'apparition avec les premiers symptômes de la maladie bronzée.

CHAPITRE XII

Sclérodermie et glandes endocrines

La sclérodermie est, pour nous servir du langage d'EULEMBURG, LANOIS et KAPOSI, une angioneurose. Elle fût isolée par ALIBERT en 1817 et baptisée par GINTRAC en 1847 ; Histologiquement elle se caractérise par « la transformation fibreuse du derme et même des tissus sous-jacents » (GAUCHER et BARBE). Du point de vu étiologique la sclérodermie est une affection pour laquelle l'origine endocrinienne a été souvent invoquée. La glande thyroïde, la surrénale, l'hypophyse ont été différemment incriminées mais c'est surtout à des troubles thyroïdiens que la sclérodermie a été rapportée.

1° *Sclérodermie et glande thyroïde* : Déjà à la fin du siècle dernier, certains auteurs avaient trouvé des lésions du corps thyroïde chez des malades atteints de sclérodermie. SINGER, LEREDDE et THOMAS, HERTOEN, VON NOTTHAFFT notèrent en effet des modifications anatomiques telles que : diminution de volume d'un lobe avec « hyperplasie conjonctive et raréfaction du tissu glandulaire » (SINGER) ; « diminution de poids par du tissu fibreux ; agrandissement

kystique d'autres follicules et accumulation de substance colloïde dans leur cavité » (HEKTOEN). Par la suite de nombreuses observations sont rapportées où l'on voit la sclérodermie associée à des altérations fonctionnelles thyroïdiennes.

a) Sclérodermie et hypersécrétion thyroïdienne. C'est Von LEUBE qui en 1875 nota le premier la coexistence de la sclérodermie avec un syndrome de BASEDOW. CASSIRER rapporte l'observation d'une femme de 35 ans qui vit apparaître en même temps qu'une aggravation du syndrome de BASEDOW émotionnel dont elle était atteinte depuis huit ans, une sclérodermie. KAHLER, JANSELME, GRÜNFELD, BEER, SINGER, MORSELLI, BOOTH, EISCHORST, FOX, OSLER, W. RÖESCH admettent l'origine thyroïdienne possible de la sclérodermie.

b) Sclérodermie et hypothyroïdie : Dans certains cas on constate au contraire associés à la sclérodermie des signes d'insuffisance thyroïdienne. FRIEDHEIM vit une thyroïde à peine développée : UHLENHUT, WINFIELD et VAN CATTE une disparition presque complète de la glande.

Mais la thyroïde n'est pas la seule à jouer un rôle dans la pathogénie de la sclérodermie ; Envisageons maintenant le rôle des autres glandes.

2° *Sclérodermie et surrénales* : En 1863 AUSPITZ rapproche la sclérodermie de la maladie d'ADDISON ; HELLER, EULEMBOURG, GUTMANN, NOTHNAGEL rapportent des associations manifestes de sclérodermie et de maladie bronzée. SCHULTZ dans un cas a trouvé des lésions des capsules surrénales ; WIERFIELD a noté la sclérodermie chez une malade atteinte de syndrome ADDISONIEN.

3° *Sclérodermie et hypophyse* : Dans certains cas on a pu penser à une étiologie hypophysaire. SACHS et COLLINS en 1896 relevaient des analogies entre la sclérodermie et

l'acromégalie ; STRUMPELL constatait que ces deux affections occupaient les mêmes régions. Ces remarques n'auraient pas grande valeur si elles n'étaient appuyées par des faits plus probants. En effet LAFOND a constaté dans un cas de sclérodactylie une hémorragie sous capsulaire de l'hypophyse ; ROUX rapporte une observation semblable dans un article de la revue neurologique de 1902. NEUWMARCK rapporte une observation où certains symptômes faisaient penser à une affection de l'hypophyse.

4° *Sclérodermie et ovaires* : De nombreux auteurs font jouer un rôle à la suppression des règles dans l'étiologie de la sclérodermie, entre autres : CHAUFFARD, HILLAIRE et GRÜNFELD. D'autre part certains résultats thérapeutiques méritent d'être signalés. C'est ainsi que MM. SÉZARY et HOROWITZ ont traité six cas de sclérodermie, généralisée ou en plaques, par les injections de sang mélangé à un extrait ovarien. Dans un cas de morphee du front, la guérison fût complète. Chez deux femmes, l'une ayant atteint la ménopause l'autre souffrant de troubles menstruels, elle n'a été que passagère. Le résultat a été nul chez deux malades jeunes, normalement réglées. Ces bons résultats donnés par l'hémocrinothérapie ovarienne dans les cas où il existe un trouble dans le cycle menstruel viennent renforcer l'origine dysovarienne possible de la sclérodermie.

5° *Sclérodermie et sécrétion pancréatique* : SELLEI estime que la sclérodermie comme d'ailleurs l'acrodermatite atrophique de HERXHEIMER sont dues à un trouble du fonctionnement du pancréas. A l'appui de cette théorie l'auteur apporte les succès qu'il a obtenus par l'opothérapie pancréatique. Ces faits restent cependant isolés et, c'est le plus souvent un trouble tyroïdien ou ovarien que l'on trouve à l'origine de la sclérodermie.

6° *Sclérodémie et troubles polyglandulaires* : Enfin, l'on a invoqué des troubles polyglandulaires : thyroïdiens et surrénaux, thyroïdiens et hypophysaires (MOSENTHIN).

Ainsi donc la sclérodémie semble pouvoir être due à une lésion des glandes vasculaires sanguines et la thérapeutique apporte un appui sérieux à la théorie endocrinienne de la sclérodémie. L'opothérapie est en effet le plus souvent efficace. Les améliorations obtenues avec le plus de fréquence l'ont été à l'aide des extraits thyroïdiens comme en font foi les observations de LITTLE, PRINGLE, APERT et LEBLANC, SACHS, WAGNER, MARSCH, MORSELLI, SPILLMANN et HUFFSCHMITT, POIX et NORDMANN. Nous avons vu les bons résultats notés par HÜGEL par l'opothérapie pluriglandulaire.

Cette importance des facteurs endocriniens dans l'étiologie de la sclérodémie n'avait pas échappé à TOUCHARD qui écrivait dans sa thèse : « Nous avons longuement insisté sur ces associations. Nous avons vu la fréquence extrême des cas de goître exophtalmique, de myxœdème, de syndromes surrénaux au cours de cette affection. Une telle fréquence passera difficilement pour une coïncidence ». *Mais il reste à savoir maintenant quel est le mécanisme d'action de ces glandes dans la production de la sclérodémie.*

En 1875 VIDAL admettait que le trouble initial est un trouble vaso-moteur qui en se prolongeant détermine des lésions vasculaires.

Quelques années plus tard, en 1889, MERY soutenait au contraire que ce sont les lésions artérielles qui déterminent les troubles vaso-moteurs.

BROCQ et JACQUET se demandaient si la sclérodémie précède ou suit les lésions vasculaires.

D'autre part, il est indispensable de signaler que la sclérodémie a été considérée par certains auteurs, BRISSAUD, en particulier, comme une affection d'origine sympathique.

Les arguments à l'appui de cette théorie sont : la combinaison fréquente de l'hémiatrophie faciale avec la sclérodermie, la dégénérescence thyroïdienne, tous symptômes qui reposent sur des modifications circulatoires sous la dépendance d'altérations du 3^e ganglion du sympathique. De nouveaux arguments sont donnés par la coexistence avec la sclérodermie de troubles pigmentaires, vaso-moteurs et sécrétoires, de symptômes pupillaires, de modifications de la tension artérielle.

Les deux théories endocrinienne et sympathique ont donc toutes deux de sérieux arguments et elles méritent d'être non pas opposées mais rapprochées, car le système organo-végétatif est ici l'intermédiaire entre le syndrome pathologique et la lésion de la glande à sécrétion interne. Ceci semble trouver une confirmation dans les cas de sclérodermie par hyperparathyroïdie et c'est pour cela que nous avons réservé pour maintenant l'étude des rapports de la sclérodermie et des parathyroïdes.

Il n'est pas rare de noter associés à la sclérodermie des troubles du métabolisme calcique. La calcémie dépasse le taux normal de 80 à 100 mmgrs, tandis que et par ce que le squelette libère sans cesse du calcium. De plus, l'association d'un syndrome de RAYNAUD ou de polyarthrite se trouve fréquemment. Ces trois syndrômes : RAYNAUD, polyarthrite, sclérodermie constituent pour René LERICHE un cycle qui est certainement sous la dépendance de l'hyperparathyroïdie qui explique les crises vaso-motrices par l'excitation du tonus sympathique et l'épaississement de la peau par l'action directe de l'hypersécrétion thyroïdienne. Et, LERICHE conclue que la sclérodermie n'est pas une trophonévrose sympathique. Le sympathique est simplement un intermédiaire du mécanisme de la maladie. L'hormone détermine des troubles vaso-moteurs du type hypertonique à la périphérie, d'où les bons effets de la sympathectomie.

CHAPITRE XIII

Les facteurs endocriniens dans les artérités et les troubles trophiques des extrémités

Quand on parcourt les traités classiques, on est frappé par le peu de place tenu par les glandes endocrines dans la génèse des art rit s des membres inférieurs et de leurs aboutissants habituels : les troubles trophiques des extrémités. Les facteurs étiologiques invoqués sont tantôt infectieux, tantôt toxiques, tantôt dyscrasiques ; on invoque le rôle de l'athérome, on discute celui de la syphilis. L'endartérite oblitt rante progressive ou artérite juvénile proprement dite semble seule avoir été mise sur le compte de troubles endocriniens. VAQUEZ admet qu'il faudrait faire intervenir dans son déterminisme une sorte de dyscrasie, avec trouble de la nutrition et modification du métabolisme humoral, où les glandes endocrines et notamment le pancréas pourrait intervenir. JOSUÉ, VON OPPEL, CUSHING avaient bien insisté sur le rôle d'un trouble endocrinien dans certaines art rit s. Mais ce n'était là que des faits isolés. Dans ces dernières années d'autres auteurs, s'appuyant sur des faits expérimentaux, cliniques, th ra-

peutiques, ont mis en évidence avec plus de netteté l'importance des facteurs endocriniens dans certaines variétés d'artérites.

1. Artérites et glandes surrénales.

La sécrétion surrénalienne joue un rôle important dans le mécanisme de production des artérites. C'est ce facteur endocrinien qui fut mis en évidence le premier en particulier par les travaux de JOSUÉ, VON OPPEL et CUSHING. L'intervention des surrénales dans la genèse de certaines artérites est basée sur des faits physiologiques, cliniques et thérapeutiques.

a) Faits physiologiques. — Nous avons vu, dans un précédent chapitre, l'action de l'adrénaline sur les vaisseaux ; elle possède un pouvoir angiotonique et l'on comprend qu'une déviation sécrétoire ne soit pas sans répercussion sur l'état des fibres musculaires lisses des vaisseaux. D'autre part, l'adrénaline intervient dans les actes mêmes de la nutrition tissulaire par les modifications qu'elle apporte dans les humeurs ; antagoniste de l'insuline, elle libère les substances glycogènes que l'insuline fixe au contraire.

D'autre part, la cortico surrénale tient sous sa dépendance le métabolisme des lipoïdes, en particulier de la cholestérine ; sa suppression détermine une augmentation du calcium sanguin et une diminution du nombre des globules rouges. La cortico surrénale et la médullo surrénale possèdent donc des propriétés intéressantes à signaler dans la production de certaines artérites. De tout temps les auteurs ont insisté sur la sclérose artérielle dans les artérites, sur l'hypercholestérolémie habituelle de ces sujets. Nous venons de voir le rôle joué par la surrénale dans la production de ces troubles humoraux. Ces données physiologiques nous permettent donc de penser que la théorie surrénalienne des artérites n'est pas dénuée d'intérêt.

b) Les faits cliniques paraissent moins probants, car il nous manque un critère de l'étiologie surrénalienne. L'hyperadrénalinémie serait, pour Von OPPEL, un test fidèle et sa recherche est possible depuis les travaux faits, en 1924, par ORNATSKI. D'autre part on devra se baser sur l'examen capillaroscopique, sur les modifications tensionnelles, mais ce sont là des bases fragiles. Maurice RACINE, Henri REBOUL et Gabriel OGER ont trouvé, dans une de leurs observations, « la coexistence d'une hypertension artérielle largement oscillante — l'examen rénal le plus minutieux n'ayant rien montré d'anormal, il n'y avait ni albumine, ni cylindres, le dosage de l'urée sanguine était de 0.30 et la constante d'Am-bard était normale — et d'une artérite des membres inférieurs, décelée uniquement par la méthode oscillatoire, elle ne s'accompagnait d'aucun signe fonctionnel, d'aucun trouble trophique ». Les auteurs concluent qu'ils suivent cette malade depuis trop peu de temps pour pouvoir être sûrs que l'hypertension oscillante soit liée à une hyperépinéphrie.

c) La thérapeutique, par contre, semble apporter un grand appui à la théorie surrénalienne par les succès qu'elle donne. Nombre d'artérites des membres inférieurs sont améliorées d'une façon notable par l'irradiation des surrénales, qui doit certainement modifier la sécrétion hormonale. Resterait à savoir par quel mécanisme agit la radiothérapie. Est-ce par action directe sur les glandes surrénales, ou par action sur les ganglions sympathiques ? La question est difficile à trancher, mais les résultats conservent toujours leur même valeur à l'appui de l'origine surrénalienne de certaines artérites.

2. Artérites et glandes génitales.

La participation possible des hormones testiculaires ou ovariennes apparaît moins nettement que celle de la sécrétion des surrénales. L'expérimentation n'a pas permis,

jusqu'à ce jour, de déterminer de façon précise l'action de ces sécrétions sur les parois vasculaires. Cependant, certaines constatations anatomo-cliniques parlent en faveur d'un rôle joué par les glandes génitales dans la production des artérites.

Les artérites juvéniles s'accompagnent très souvent de troubles du développement des organes génitaux ou, tout au moins, de troubles manifestes de leurs fonctions. Les artérites préséniles marchent de pair avec des troubles ovariens ou testiculaires. La valeur de ces arguments cliniques peut, certes, être discutée, puisque c'est à l'âge où s'éteignent les fonctions génitales que les artérites séniles apparaissent. Cependant d'autres faits viennent à l'appui des précédents. En effet, les poussées évolutives de la lésion artérielle sont souvent parallèles à celles des troubles génitaux. L'exagération des spasmes vasculaires, l'accroissement des douleurs, la diminution plus marquée de l'indice oscillométrique coïncident avec l'accentuation des troubles des règles chez la femme, de l'impuissance chez l'homme.

Enfin la thérapeutique destinée à améliorer les troubles génitaux est, en général, suivie d'une cédation des manifestations artérielles. Les injections de folliculine faites dans ces cas par RACINE, REBOUL et OGER ont donné à ces auteurs d'excellents résultats. Cherchant, d'autre part, à doser la folliculine dans les urines de trois malades atteintes d'artérites des membres inférieurs, au moment de la poussée évolutive, ils n'ont pu mettre en évidence aucune trace de cette hormone. Les auteurs pensent à juste titre que cette carence hormonale est un argument important pour affirmer qu'il existe dans le processus artériel lésionnel, un trouble des glandes génitales.

3. Artérites et parathyroïdes.

Les parathyroïdes jouent un très grand rôle dans la production des artérites ; cette action, d'ailleurs, est double et

complexe. Elle découle toute entière du rôle des parathyroïdes sur le métabolisme du calcium sanguin. Ce sont ces glandes qui tiennent sous leur dépendance le taux constant de la calcémie à l'état normal. Mais un dérèglement peut survenir et entraîner soit une diminution, soit une augmentation du taux du calcium sanguin. Dans ce dernier cas, cette hypercalcémie favorisera le développement d'artérites, et ceci de deux façons :

a) Par fixation exagérée de calcium sur les parois des vaisseaux ;

b) En produisant un déséquilibre vago-sympathique au profit de ce dernier.

a) La fixation exagérée de calcium sur les parois des vaisseaux s'observe principalement dans les artérites diabétiques dont nous dirons un mot dans un chapitre prochain. Dans les artérites juvéniles on n'observe ce fait que très rarement ; dans les artérites séniles, il existe, certes, sans représenter cependant l'élément essentiel.

b) Plus importante que la fixation du calcium sur les parois vasculaires est l'action du calcium sur le tonus vago sympathique. LOEB, KRAUS et ZONDECH ont montré que le calcium a une action sympathicotonique qu'il est classique d'opposer à l'action vagotonique du potassium. Il existe ainsi un véritable équilibre humoral entre calcium et potassium et, suivant que l'un ou l'autre de ces éléments prédomine il y a sympathicotonie ou vagotonie. Cet équilibre est sous la dépendance étroite des parathyroïdes qui règlent le métabolisme du calcium. Tout hyperfonctionnement de ces glandes va produire une augmentation de la calcémie génératrice d'hypersympathicotonie. Les réactions vasculaires vont désormais devenir plus sensibles, les spasmes plus fréquents. Or, le spasme joue un rôle de premier plan dans certaines variétés d'artérites : la thrombo-angéite oblitérante en particulier.

Ajoutons à cela que, sous l'influence de l'hypercalcémie, il va se produire une sécrétion exagérée d'adrénaline qui augmentera encore le tonus sympathique.

Ainsi donc, l'hyperparathyroïdie favorise le développement d'artérites :

a) Par fixation anormale de calcium sur les parois vasculaires.

b) En facilitant la production d'angiospasmés soit par action directe du calcium sur le sympathique, soit en déclenchant une hyperadrénalinémie.

Ces données physiologiques sont confirmées par les succès thérapeutiques enregistrés après parathyroïdectomie. BASTAI et DOGLIOTTI pensent que cette intervention donne comme résultats : un abaissement de la calcémie jusqu'au taux normal, une cessation immédiate des douleurs, une augmentation subjective et objective de la température locale des parties atteintes, un acheminement régulier vers la guérison, qui se fait quelquefois avec une surprenante rapidité, de plaies ayant résisté à tous les traitements appliqués auparavant, même durant des mois et des années. Mais ces résultats sont habituellement transitoires, car, sous l'influence de la persistance de l'oblitération segmentaire du vaisseau, il surviendra plus ou moins tardivement une réapparition du réflexe sympathique, l'équilibre endocrinien étant de nouveau troublé.

4° *Artérites et pancréas*, ou, mieux, artérite et diabète, car seuls les troubles de la sécrétion interne du pancréas coïncident avec des lésions artéritiques.

Les artérites diabétiques sont, avec les artérites séniles, celles qui présentent le plus souvent une infiltration calcique de leurs parois. La radiographie simple des membres inférieurs montre, dans la plupart des cas, une visibilité extraordinaire des gros troncs artériels. Il existe donc

à la base de ces artérites un trouble du métabolisme du calcium. Existe-t-il dans ces cas un dysfonctionnement parathyroïdien associé ? La réponse est difficile à donner. Toujours est-il qu'il existe aussi de l'hypersympathicotonie provocatrice de spasmes. L'excitation du tonus sympathique est encore plus considérable d'ailleurs que dans la thrombo angéite oblitérante, car elle se double d'une hypertonicité vagale qu'entraîne la diminution de sécrétion des îlots de Langerhans et la modification de la sécrétion insulinique qui en découle.

CHAPITRE XIV

Syndrômes ostéo musculaires d'origine endocrinienne

Les glandes endocrines jouent certainement un grand rôle dans l'état du système musculaire et du système osseux ; la thyroïde, l'hypophyse, l'ovaire, tiennent sous leur dépendance leur développement, leur puissance, leur vitalité. Dès lors il n'y a donc rien d'étonnant à ce qu'un trouble glandulaire ait sa répercussion sur l'un ou l'autre de ces deux systèmes ou même sur les deux à la fois ; c'est ce que nous allons constater dans les ostéodystrophies fibreuses et dans le syndrome ostéo musculaire douloureux de l'insuffisance ovarienne décrite par MARANON.

1° *Les ostéodystrophies fibreuses.* — Sous cette dénomination on comprend l'ostéodystrophie cystique localisée ou tumeur giganto cellulaire, la maladie osseuse de PAGET, la maladie de RECKLINGHAUSEN et, dans ces dernières années, on a compris dans ce groupe d'affections la leontiasis ossea et la maladie de SCHULLER.

Ces affections sont reliées entre elles par leur nature anatomique, l'os se décompose et il se forme un os nouveau pauvre en calcium.

De nombreuses théories pathogéniques ont été invoquées pour expliquer la cause de ces ostéodystrophies. A côté des théories nerveuse, inflammatoire, traumatique, se range la théorie endocrinienne qui a attiré l'attention surtout du côté des parathyroïdes, siège d'adénomes ou d'hyperplasie.

II. *Le syndrome ostéo-musculaire douloureux de l'insuffisance ovarienne juvénile.* — Ce syndrome, décrit par MARANON, apparaît chez des fillettes ou jeunes filles affectées de troubles menstruels. Il consiste en douleurs vagues ou persistantes, superficielles ou profondes, que les malades localisent tantôt dans les muscles, tantôt dans les os, intéressant la région dorso lombaire ou les membres inférieurs. Ces douleurs ont pour caractère d'augmenter par la fatigue, l'exercice ou la station debout. Elles sont accusées à la fin de la journée, elles disparaissent après le repos de la nuit. En examinant les malades, on constate souvent des signes évidents d'altération du squelette, une scoliose ou un pied plat. Dans d'autres cas, l'examen du squelette est négatif, mais on réveille des douleurs par la percussion de la colonne vertébrale, des malléoles ou des pieds. Parfois il n'existe ni déformation du squelette, ni douleurs provoquées.

L'examen de ces malades montre encore, en dehors de ce syndrome, les signes distinctifs du syndrome hypoovarien : présence de troubles menstruels (amenorrhée, oligoménorrhée, dysménorrhée, ménorrhagies) ; tendance à l'adiposité ; pilosité du type intersexuel ; troubles vasomoteurs sous forme d'acrocyanose principalement.

Enfin, il est fréquent de découvrir chez ces malades des signes d'altérations d'autres glandes endocrines, notamment la thyroïde.

Pour MARANON, ce syndrome ostéo musculaire est donc dû à la crise endocrinienne de la puberté ne s'accomplissant pas correctement. Elle donne naissance à une perturbation dans la structure de l'os lui-même, des ligaments et des muscles. De là pourrait naître la scoliose et le pied plat, à moins qu'il n'y ait dans ces troubles qu'un élément prédisposant facilitant l'action ultérieure de causes mécaniques ou infectieuses.

Ainsi donc, en présence de tout état douloureux du tronc et des membres chez une femme jeune, on doit chercher l'état de sa fonction ovarienne et de son système endocrinien en général.

QUATRIEME PARTIE

Pathogénie des relations endocrino-vasculaires

Nous avons établi, dans les chapitres précédents, que les glandes à sécrétion interne jouaient un rôle certain dans l'étiologie des troubles vaso-moteurs périphériques se manifestant soit au cours d'un syndrome endocrinien déterminé, soit comme affection isolée. Il nous reste maintenant à essayer de définir par quel mécanisme physiopathologique agissent ces perturbations glandulaires.

Tout d'abord, si nous nous reportons au premier chapitre de cette étude, nous y verrons que les hormones, produits de sécrétion des glandes à sécrétion interne, passent dans le sang, puis dans le milieu intérieur. Dès lors, ne peuvent-elles pas agir directement sur le tonus vasculaire ? Il semble qu'il puisse en être ainsi pour l'extrait surrénal qui provoque expérimentalement une vaso-constriction intense. L'anastomose surrénalo-jugulaire réalisée par **TOURNADE** et **CHABROL** montre que l'adrénaline élaborée chez le donneur conserve, chez le receveur, son efficacité malgré les mélanges qu'elle subit. Elle gagne indemne la circulation

artérielle et agit sur le tonus vasculaire grâce à son pouvoir hypertenseur. Il faudrait, pour compléter ces expériences, arriver à caractériser directement l'adrénaline en circulation. Les recherches faites dans ce but sont restées sans résultats, mais, en comparant les effets vasculaires produits chez l'animal par excitation du nerf splanchnique et par injection intraveineuse d'une solution titrée d'adrénaline, certains auteurs ont pu déduire de ces expériences qu'il existe une adrénalinémie physiologique. La caractérisation directe de l'adrénaline dans le sang circulant et son dosage n'ont donc pas pu être encore réalisées, aussi l'action directe de l'adrénaline sur le tonus des fibres lisses des vaisseaux n'est-elle pas admise par tous. Pour PACHON, en particulier, il n'y a pas, à l'heure actuelle, de fait expérimental prouvant que les surrénales agissent sur le tonus musculaire ; cet auteur reste dans l'expectative. Il fait surtout valoir que l'adrénaline ne se retrouve pas, du moins en quantité suffisante, dans le sang artériel, qu'en un mot on ne constate pas d'adrénalinémie. L'explication d'une action directe de la sécrétion adrénalinienne sur le tonus musculaire ne serait donc pas valable.

Les glandes surrénales et le sympathique seraient fonctionnellement liés. Ce sont ces relations endocrino-sympathique qui vont constituer le deuxième élément pathogénique.

Il est indéniable, en effet, que les hormones aient une action sur le système sympathique, les produits glandulaires excitant les terminaisons sympathiques et ce nerf, à son tour, réagissant sur les glandes. Les faits cliniques mettent ces connexions neuro glandulaires hors de doute ; c'est ainsi que le goître exophtalmique est fait de symptômes pour la plupart sympathiques. De même, dans la maladie d'Addison on observe des signes que l'on retrouve dans les affections d'autres glandes endocrines parce qu'ils sont d'origine sympathique et n'appartiennent pas en propre à la

déficience hormonale des capsules surrénales. Les produits déversés dans le sang par les glandes endocrines font donc partie des excitants ou des dépresseurs normaux de l'excitabilité du système nerveux sympathique. D'ailleurs, le sympathique réagit à son tour sur ces glandes pour les diriger dans leur fonctionnement. Il existe donc une véritable symbiose entre les deux systèmes sympathique et endocrinien, difficile à dissocier, « tantôt le sympathique agit sur les sécrétions internes, tantôt les sécrétions internes agissent sur le sympathique, tantôt sympathique et sécrétions internes se remplacent comme facteurs de coordination ; dans certains cas, la coordination humorale remplace la coordination nerveuse qui lui est équivalente » (LAIGNEL LAVASTINE).

Enfin, l'action indirecte des hormones pourrait se faire, cette fois-ci, non plus par l'intermédiaire du système nerveux sympathique mais par celui des centres nerveux régulateurs, mais ce sont là des hypothèses.

Elles nous montrent cependant la nécessité de rechercher l'existence d'un dysfonctionnement glandulaire derrière des signes sympathiques qui, à première vue, peuvent paraître primitifs.

CINQUIEME PARTIE

Indications thérapeutiques

La conséquence normale du rôle si important joué par les glandes endocrines dans l'étiologie de ces syndrômes multiples à substratum vasomoteur est une sanction thérapeutique d'ordre endocrinien.

En présence d'un syndrome vaso-moteur, il ne faudra jamais omettre l'investigation de l'appareil endocrine et, par la clinique, le laboratoire, les tests biologiques, on devra rechercher quelle est la glande atteinte et déterminer le sens de son altération. Ainsi on sera amené à établir une opothérapie substitutive, régulatrice, antagoniste, excitatrice ou inhibitrice. Dans certains cas, d'ailleurs, il sera nécessaire d'instituer une opothérapie pluriglandulaire.

Cette médication endocrinienne pourra être donnée per os sous forme de cachets, comprimés, solution, mais les meilleurs résultats seront obtenus par les préparations injectables.

Une méthode nouvelle est également très efficace, c'est l'autohémocrinothérapie, qui consiste à injecter les préparations glandulaires liquides en les mélangeant in vitro à

une certaine quantité de sang veineux du malade. Grâce à ce procédé, le malade bénéficie non seulement de son traitement glandulaire, mais encore des bons effets incontestables de l'autohémothérapie. De plus, les extraits glandulaires sont résorbés très lentement, ce qui rapproche leur action de celle des sécrétions hormonales à l'état normal.

Les doses seront variables suivant le produit employé, son mode d'introduction dans l'organisme, suivant également l'âge du sujet.

Le traitement devra être poursuivi longtemps. Il ne faut pas, en effet, exiger d'un traitement opothérapique un résultat immédiat, car l'équilibre endocrinien ne saurait se rétablir tout de suite.

Ainsi, grâce à une thérapeutique endocrinienne bien établie, bien dirigée, longtemps poursuivie, on obtiendra des résultats intéressants là où les autres thérapeutiques s'étaient révélées inopérantes.

Conclusion

Les syndrômes angio neuro endocriniens peuvent être groupés en deux catégories :

Ceux qui se manifestent au cours de syndrômes endocriniens déterminés.

Ceux qui sont en apparence idiopathiques et pour lesquels l'origine endocrinienne doit être recherchée.

Les expériences physiologiques démontrent l'action vasomotrice des différentes hormones des glandes à sécrétion interne et permettent de prévoir une action possible de ces glands endocrines dans l'apparition de certains troubles vaso-moteurs périphériques.

Au cours de syndrômes endocriniens typiques (syndrômes thyroïdiens, ovariens, hypophysaires...) il existe des symptômes à substratum vaso-moteur (œdèmes, cyanose, bouffées de chaleur...) en relation étroite avec le dysfonctionnement glandulaire causal. Leur amélioration, leur guérison et, d'une manière plus générale, leur évolution, marche de pair avec celle du syndrome considéré, ce qui constitue une preuve de leur origine.

Il est, d'autre part, une foule de manifestations vasomotrices d'étiologies multiples qui relèvent dans beaucoup de cas d'une origine endocrinienne. Nous ne possédons pas

encore, à l'heure actuelle, de test certain capable de déceler l'existence d'un trouble glandulaire et de déterminer le sens de sa déviation, cependant, la clinique, le laboratoire, les tests biologiques, les résultats thérapeutiques forment un faisceau d'arguments permettant de rapporter, avec une quasi certitude, le trouble observé à tel ou tel dysfonctionnement glandulaire.

Les glandes à sécrétion interne jouent donc un rôle certain dans l'étiologie de beaucoup de troubles vaso-moteurs périphériques, mais par quel mécanisme physio-pathologique agissent-elles ? C'est soit par une action directe sur le tonus musculaire des fibres lisses des vaisseaux (adrénaline), soit, le plus souvent, par une action indirecte qui peut se faire par l'intermédiaire des centres nerveux régulateurs ou encore et surtout par celui du système sympathique. Il existe une véritable symbiose entre les deux systèmes sympathique et endocrinien, car le sympathique est à son tour capable de réagir sur les glandes endocrines.

Une fois décelée et « fixée la glande à perturbations fonctionnelles et dominantes » dans le « tableau morbide général » on pourra, par un traitement opothérapique, rétablir l'équilibre endocrinien perturbé et obtenir des résultats thérapeutiques satisfaisants.

Bibliographie

ACROCYANOSSES LES. — XXII^e Congrès de Médecine.

H. ALESSANDRINI. — *Recherches sur l'effet hypotenseur des extraits pancréatiques désinsulinés.* C. R. de la Soc. de biologie, séance du 9 juin 1930.

ANSELMINO, HOFFMANN et HEROLD. — *Corticoropes hormon des Hypophysenvorderlappens.* Klinische Wochenschrift, 10 février 1934.

APERT et Mlle BACH. — *Cédème disparaissant par le traitement thyroïdien.* Soc. Méd. des Hôp., 1er juin 1928.

APERT et LEBLANC. — *Sclérodémie généralisée, traitement thyroïdien.* Bull. Soc. de Pédiatrie, 1912.

AUDIER. — *Thérapeutique des troubles vaso-moteurs des extrémités.* Thèse de Marseille 1930.

AYZENSTEIN. — *Etude histo-physiologique des effets vasculaires de quelques glandes endocrines.* Thèse, Paris 1932.

R. BARTHELEMY. — *Erythème pernio.* Le concours médical, janvier 1935.

BÉNON. — *Hypertension de la ménopause.* Concours médical, 10 février 1935.

Mme BERTRAND-FONTAINE. — *Etude sur l'acrocyanose.* Les feuillets médicaux, Octobre 1933.

LUDO VAN BOGAERT et DELBEKE. — *Acromégalie et Syndrôme de RAYNAUD amélioré par radiothérapie.* Journal de neurologie et de psychiatrie, Anvers 1925.

BRODIN et FRANÇON. — *L'épaule douloureuse de la ménopause.* Bulletin médical, 26 mai 1934.

CACHERA René. — *L'acro asphyxie.* Etude physio pathologique et pathogénique. Thèse de Paris, 1933.

- QERVERA, TORRÉS-CARRÉRAS et P. BOSCH-SOLA. — *Hypofonctionnement hypophyso-thyroïdien et syndrome adipo génital*. Revue française d'endocrinologie, avril 1932.
- CHAMPY. — *Étude microscopique des effets vasculaires de l'adrénaline et des extraits de pancréas*. C. R. Soc. de Biologie, 1930.
- CHATELLIER. — *Erythromélgie-adrénaline*. Annales de dermatol. et de syph. 1920.
- COLLIP, ANDERSON, THOMSON. — *The adrenotropic hormone of the anterior pituitary lobe*. The lancet, 12 août 1933, p. 347.
- A. CURSCHMANN. — *L'œdème de la ménopause*. Medizinische Klinik, Tome XXIX, 15 septembre 1933.
- CUSHING. — *Basophilic activation of neurohypophysis and its bearing on certain diseases characterized by hypertension*. Proc. Soc. Biol. and. Méd., Juin 1933.
- DEMOOR. — *Physiologie des capillaires in : Traité de physiologie de ROGER et BINET*. Tome VI, p. 538.
- DESAUX et GUILLAUMIN. — *Recherches interférométriques faites avec un opzime parathyroïdien au cours de 2 cas d'œdème de QUINCKE*. Soc. française de Dermatologie et Syphiligraphie, 6 juillet 1933.
- DESPLATS et LANGERON. — *L'irradiation des régions surrénales dans la vaso-constriction et dans la vaso-dilatation des extrémités*. Soc. Radiol. Médic. Franç., 14 janvier 1930.
- DESRUELLES, LECULIER et Mme GARDIEN. — *Action de la vagotonine sur la Pression artérielle*. Paris Médical, 26 mai 1934.
- DREYFUS GILBERT et WIMPHEN. — *Tension artérielle et glandes endocrines*. L'année Médicale pratique 1936, p. 606.
- DROUET. — *Rôle de l'hypophyse dans l'hypertension artérielle*. Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, n° 4, 12 février 1934.
- DURUPT et J. LAGARDE. — *Interprétation des résultats interférométriques dans les troubles endocriniens*. Presse médicale, 9 mars 1932.
- ESKIL KYLIN. — *Le rôle des glandes endocrines dans certaines hypertension artérielles*. Vie Médicale, 10 juillet 1934.
- ETIENNE et GIRARD. — *De l'action œdémateuse de l'extrait d'hypophyse*. Journal Médical français, 1927.
- FEHRASBOURG et A. JUDE. — *Acrocyanose et syndrome de BASEDOW*. Soc. de Méd. militaire Française, 14 février 1935.
- FIESSINGER Noël. — *Physio pathologie des syndromes endocriniens*, chez MASSON 1933.
- FONTAINE. — *D'une pathogénie endocrinienne du syndrome de RAYNAUD et de divers syndromes vaso-moteurs*. Thèse Toulouse, 1912.

- G. GALATA (Rome). — *Sur un cas d'hypertension grave de la ménopause, traité par la surrénalectomie unilatérale ; premiers résultats.* Archives des maladies du Cœur, des vaisseaux et du sang. Tome XXII n° 11, Novembre 1929.
- GATE et ROUSSET. — *Œdème cataménial récidivant de la face, d'origine dysendocrinienne chez un hérédo-syphilitique.* Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1928
- GAUGIER. — *Rôle de l'hypophyse dans l'étiologie des varices, en particulier dans les varices de la grossesse.* Presse Médicale, 11 février 1931.
- GIRARD. — *Œdème et thyroïde.* Revue Médicale de l'Est 1928, p. 573.
- GLEY. — *Quatre leçons sur les sécrétions internes.* Paris, 1920.
- GOUIN et BIENVENUE. — *Résultats de la radiothérapie fonctionnelle sympathique dans les érythrocyanoses sus malléolaires et dans l'hyposphyxie, la maladie de RAYNAUD.* Soc. de dermato. et syphil., 13 décembre 1928.
- GUEDE. — *Le spasme, entité clinique et thérapeutique des artérites chroniques des membres inférieurs.* Journal Médical français, 15 février 1936.
- GUILLAUME. — *Sur un syndrome constitué par des troubles circulatoires des extrémités liés au spasme artériel, des troubles nerveux sympathiques des troubles menstruels et endocriniens.* Bull. Soc-Méd. Hôp., 26 janvier 1926.
- MM. PAUL HALBRON et PIERRE KLOTZ. — *Hypertension artérielle permanente et glandes endocrines.* Presse Médicale 1935, n° 46.
- HALLION. — *Données et considérations relatives à la physiologie normale et pathologique des capillaires sanguins.* Echo Médical du Nord, 20 juin 1931.
- HARTENBERG. — *Un cas complexe d'angiocrinose.* Bull. de la Soc. de Médecine de Paris, 1927.
- P. HARVIER. — *Insuffisance ovarienne juvénile.* Annale Médicale pratique 1931.
- HARVIER. — *Pathologie des glandes endocrines,* in traité SERGENT, RUBA-DEAU, DUMAS, BABONNEIX.
- P. HORVENO. — *Syndrôme de RAYNAUD et troubles ovariens.* Thèse Paris 1927.
- HOUSSAY, BIASOTTI, MAZOCCO et SAMMARTINO. — *Action de l'extrait anté hypophysaire sur les surrénales.* C. R. de Soc. Biol. 1933, p. 737.
- K. HVOROFF. — *Sur la question de la pathogénie endocrinienne des ostéodystrophies fibreuses.* Rev. française d'endocrinologie, Août 1933.
- ISRAEL et JACOB. — *Idées actuelles sur la physiologie du lobe postérieur de l'hypophyse. Applications thérapeutiques.* Gaz. des Hôp., 28 octobre 1933.

- M. Y. KERMORGANT. — *Œdèmes et infiltrations séreuses au cours des obésités d'origine endocrinienne*. Ac. de Méd. P. M. 6 — 1935.
- KERVAREC et ENACHESCO. — *L'action des extraits pancréatiques privés d'insuline dans l'hypertension artérielle*. Progrès Médical 1er février 1930.
- KRAMARZ. — *Contribution à l'étude du traitement de la ménopause et des troubles endocriniens de la femme*. Thèse, Paris 1931.
- KROGH et REHBERG. — *Sur l'influence de l'hypophyse sur la tonicité des capillaires*. C. R. de la Soc. de Biol. T. 87, p. 461, 1922.
- KURT SCHOLZ. — *Combinaison de sclérodémie avec maladie d'Addison*. Klin, Wochenschrift, 1922, n° 1.
- KYLIN. — *Disturbances of function of anterior lobe of pituitary and of sex glands in relation to essential hypertension*. Medizinische Klinik, 21 juillet 1933.
- KYLIN. — *Le rôle des glandes endocrines dans certaines hypertensions artérielles*. La vie médicale, 10 juillet 1934.
- LABBÉ et AZERAD. — *Hyperthyroïdie et tension artérielle*. La médecine n° 10 juillet 1934.
- LABBÉ, L. JUSTIN, BESANÇON et P. SOULIÉ. — *Les troubles vasculaires périphériques dans la maladie de Basedow*. Nutrition, tome 2, n° 3, 1932.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — *Sur la séro-interférométrie endocrinienne*. Vie Médicale, 10 mai 1935.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — *Les sympathoses*. Presse Médicale, 20 sept. 1913.
- LAIGNEL-LAVASTINE et KATCHOURA. — *Acrocyanose par insuffisance endocrinienne à prédominance hypophyso surrénale*. Soc. Médicale des Hôpitaux, 17 février 1933.
- LANGERON. — *Quelques faits relatifs à la pathologie thyroïdienne*. Gazette des Hôpitaux, 6 Mai 1931.
- LANGERON-PAGET-LEDIEU. — *Glandes endocrines — métabolisme de l'eau et diurèse. Les œdèmes endocriniens*. Chez DOIS, 1934.
- LANGERON et DESPLATS. — *Troubles vaso-moteurs des extrémités et radiothérapie surrénale et sympathique*. Presse Médic. 4 février 1933.
- LANGERON. — *Quelques faits relatifs à la pathologie thyroïdienne*. Gazette des Hôpitaux, 6 mai 1931.
- M. GUY LAROCHE et Mlle HELENE VACHER. — *Cellulite et troubles endocriniens*. XIIIe Congrès français de Médecine et XIIIe Congrès des médecins de langue française d'Amérique du Nord. Québec, 27-30 août 1934.
- LAVANI. — *Les acrocyanoses*. Thèse, Paris 1929.

- LEMAIRE André. — *Les bases expérimentales du traitement de l'hypotension artérielle*. Progrès médical, 20 janvier 1934.
- LÉOPOLD LÉVI. — *Vue générale sur l'endocrinologie d'après 25 ans de pratique*. Editions Paul MARTIAL, Paris.
- LÉOPOLD LÉVI. — *Troubles angiocriniens. Influence transformatrice des injections du lobe postérieur de l'hypophyse*. Bulletins de la Soc. de Médecine de Paris, 1927.
- LEICHE René. — *Nature et traitement de la sclérodémie. Recherches expérimentales et résultats thérapeutiques*. Soc. de Chirurgie, Janvier 1935.
- LESNE, LIEVRE et BOQUIEM. — *Accidents œdémateux provoqués par la prise nasale de poudre du lobe postérieur d'hypophyse chez un enfant atteint de maladie de SCHULLER-CHRISTIAN*. C. R. Soc. Biol. 1932.
- L. LÉVI. — *Des angiocriniens*. Mémoires de la Soc. de Biologie. Séance du 31 Mai 1919.
- L. LÉVI. — *A propos des angiocrinoses*. Bull. de la Soc. de Médecine de Paris 1927.
- LÉVY-FRANKEL et JUSTER. — *L'origine endocrino sympathique des troubles cutanés trophiques*. Soc. de Neurologie, 1er mars 1923.
- LIAN et BLONDEL. — *Les acrocyanoses*. L'année médicale pratique 1931.
- A. LIEHWITZ. — *L'adénome basophile de l'hypophyse ou maladie de CUSHING*. Journal de Médecine et Chirurgie pratiques, 10 novembre 1935.
- LITTLE. — *Sclérodémie avec maladie de BASEDOW*. Royal Soc. of Médecine, 17 février 1916.
- LUIS SIMOES RAPOSO. — *Le mécanisme de l'œdème pulmonaire adrénalinique*. C. R. Biol. t 110. 1932, p. 1038.
- H MAMOU. — *Sclérodémie et parathyroïdes*. Gazette des Hôpitaux, 12 mars 1932.
- MARANON. — *La edad crítica*. Madrid, 1925.
- MAHANON. — *De la signification et de la pathogénie des bouffées climériques*. Revue française d'endocrinologie, n° 5, octobre 1933.
- MARANON. — *Syndrôme ostéo-musculaire douloureux de l'insuffisance ovarienne juvénile*. Gaceta medica espanola, Juin 1930.
- MARINESCO et BRUCH. — *Recherches de capillaroscopie dans quelques maladies nerveuses et des glandes à sécrétion interne*. Presse médicale n° 40, mai 1930.
- A. MAZZUCCO. — *Débit circulatoire chez l'homme normal et pathologique*. C. R. Soc. biol., 1932.

- MERLE, PETIT et PRELLE. — *Le facteur endocrinien dans la pathogénie de l'hypertension artérielle, de l'hypertension intra-cranienne et de l'artériosclérose précoce. Rôle de l'hypophyse.* Revue française d'endocrinologie. Juin 1935.
- MILLARD. — *Dès œdèmes dans la maladie de BASEDOW.* Thèse, Paris 1888.
- G. HOLEEN. — *Erythromélgie : Guérison à la suite de l'ingestion d'extra-surrénale.* Journal of américain Médecine Assoc., 17 avril 1912.
- MONOD et BROUARD. — *Un cas de sclérodermie en bande associée à des troubles circulatoires des membres supérieurs. Grosse amélioration par l'opothérapie thyroïdienne.* Soc. de Méd. Militaire Française, 11 octobre 1934.
- OGER. — *Artérites des membres inférieurs et glandes endocrines.* Thèse de Paris 1935.
- PAGNIEZ et ROUQUÉS. — *Œdème dur des quatre membres d'origine dysthyroïdienne. Guérison par l'opothérapie thyroïdienne.* Soc. Méd. des Hôp., 17 juin 1928.
- PAILLAS. — *La sécrétion interne de l'hypophyse.* Gaz. des Hôp. numéros 31 et 33 — 1932.
- PARON. — *Sur le syndrome hyperhydropeuxique.* Bull. Soc. Méd. Hôp., Juin 1933.
- PARHON et BRIESE. — *Syndrôme de BASEDOW et trophœdème familial.* Bulletin de la Société Roumaine de Neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, 1932, n° 4.
- J. PARISOT. — *Pression artérielle et glandes à sécrétion interne.*
- J. PARISOT et Alfred HANNS. — *Eléphantiasis chez une femme atteinte de maladie de BASEDOW.* Revue Médicale de l'Est 1910, p. 349.
- PETGES et BONNIN. — *Maladie de RAYNAUD avec coïncidence du syndrome addisonien.* Journal de Médecine de Bordeaux, Mars 1911.
- PORGES. — *Traitement des œdèmes par le foie.* Wien. Klin. Woch., n° 52, 1927.
- POUMAILLOUX. — *Les troubles cardio vasculaires d'origine endocrinienne.* Journal de Médecine et de chirurgie pratiques, 10 novembre 1935.
- PRELL Marcel. — *Le facteur endocrinien dans la pathogénie de l'hypertension artérielle, de l'hypertension intra-crânienne et de l'artério sclérose précoce.* Thèse de Toulouse 1935.
- RACINE, REBOUL et OGER. — *Artérites des membres inférieurs et glandes endocrines.* Journal de Médecine et Chirurgie pratiques, 25 janvier 1936.
- RAYNAUD Maurice. — *De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités.* Thèse, Paris 1862.
- RISER. — *Introduction à l'étude des spasmes vasculaires.* Progrès Médical, 18 mai 1935.

- R. RIVOIRE. — *Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie*. MASON, 1935.
- ROCH. — *Rapport aux journées médicales Belges*, 1935.
- MM. ROGER et AUDIER. — *Syndrôme de RAYNAUD et hypophyse*. Gazette des Hôpitaux, 19 septembre 1934.
- H. ROGER et M. AUDIER. — *Syndrôme de RAYNAUD et hypophyse*. Gazette des Hôpitaux, 19 septembre 1934.
- Rôle des glandes endocrines dans la genèse de l'hypertension*. La Vie Médicale, 25 mars 1934.
- ROQUES. — *Le traitement opothérapique de la sclérodémie*. Ann. de Derm., 1910.
- ROUSSY et MOSINGER. — *Troubles vaso-moteurs dans les lésions traumatiques de la région diencephalo hypophysaire*. Revue neurologique, février 1932.
- RUDSIT. — *Traitement des troubles vaso-moteurs par les extraits hypophysaires, influence sur la pression sanguine suivant les variations du poids corporel*. Wiener Klinische Wochenschrift. An. X L V II, n° 28, 13 juillet 1934.
- SABRAZÉS. — *Œdème angio-neurotique de la face et du cou « a frigore » : retours offensifs par hyper sensibilisation locale aux variations de température. Tendance à la sclérodémie. Troubles endocriniens des ovaires et de la thyroïde*. Gaz. heb. des Sc. Méd. Bordeaux, 29 juillet, p. 350.
- SANTENOISE, FRANCK, MERKLEN, PORCHER, VIDACOVITCH. — *Vagotonine et régulation de la pression artérielle*. Revue française d'endocrinologie, 6 décembre 1932.
- SANTENOISE, MERKLEN, MORELLE et VIDACOVITCH. — *Etude comparative de l'action hypotensive de la vagotonine et de divers extraits non insuliniens d'origine pancréatique*. C. R. de la Soc. de biologie 1932. Séance du 14 novembre.
- SELLEI. — *Le traitement de l'acrodermatite atrophique par l'opothérapie pancréatique*. Dermatologische Wochenschrift. Tome XCIV, 23 avril 1932.
- SÉZARY et HOROWITZ. — *Traitement de la sclérodémie par l'hémocrinothérapie ovarienne*. Soc. Franç. de Dermatologie et de syphiligraphie, 11 janvier 1934.
- SOLLIER. — *Maladie de BASEDOW avec myxœdème*. Revue de Médecine, T. XII, 1891.
- Thérapeutique des syndrômes vaso-moteurs des extrémités*. Revue Médicale de France et des Colonies 1930, p. 265.
- THOMAS André. — *Erythrocyanose sus malléolaire uni latérale*. Presse Médicale, n° 54, 1934.

- G. UDAONDO. — *Considérations sur l'étiologie et le traitement du syndrome de RAYNAUD*. *Semana Medica*, Buenos-Ayres, février 1912.
- VILLARET, JUSTIN BESANÇON et CACHERA. — *Extraits pancréatiques dits hypotenseurs*. *Presse médicale*, 28 décembre 1929.
- VILLARET Maurice, JUSTIN BESANÇON et CACHERA. — *Recherches préliminaires sur les substances dites hypotensives retirées de certaines insulines*. *Presse Médicale*, 15 mai 1929.
- VILLARET et JUSTIN BESANÇON. — *Etude critique sur la pathogénie des troubles circulatoires périphériques*. *Archives des maladies du cœur*, Décembre 1934 et janvier 1935.
- VILLARET Maurice et SAINT-GIRONS. — *L'acrocyanose des jeunes femmes*. *Archives de Médecine des enfants*. Février 1929.
- VILLARET, ST-GIRONS et GRELLETY-BOSVIEL. — *Contribution à l'étude de la tension veineuse périphérique. Le syndrome d'hypertension veineuse et d'acrocyanose avec insuffisance ovarienne*. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1er juillet 1931.
- VOIVENEL et FONTAINE. — *A propos de quelques observations de maladie de RAYNAUD ; essai d'une pathogénie nouvelle*. XXe Congrès des médecins aliénistes et neurologistes 1910.
- VRATISLAS JONAS (de Prague). — *Maladie de CUSHING*. *L'année Médicale pratique* 1936, page 362.
- WALDORP. — *Relations entre l'hypertension artérielle primitive pure, les maladies de la nutrition et le système endocrino-végétatif*. *La semana medica*, Tome XXV, n° 18, 3 mai 1928.
- WALTER-KRAUSS. — *Tumeur pituitaire avec œdème général dans 2 cas de nanisme*. *J. of. nerval and mental diseases* 1917, n° 3.
-

Serment

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de
our, j'ai lu la Thèse ayant
pour titre :

*Les syndrômes angio-neuro-
endocriniens.*

par M. FASSIO Edouard

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier le 6 novembre 1936.

Le Professeur,
EUZIERE.

Vu :
Montpellier, le 13 Novembre 1936

Le Doyen,
EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 14 Novembre 1936

Le Recteur,
TAILLIART.

